



I.S.S.D.F.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

11212

11  
29.

**CENTRO DERMATOLOGICO  
" DR. LADISLAO DE LA PASCUA "**

***MICOBACTERIOSIS CUTANEA ULCEROSA POR  
MYCOBACTERIUM ULCERANS.  
ESTUDIO DE DOS CASOS***

**TESIS DE POSGRADO EN  
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA  
Y MICOLOGIA**

**DR. JUAN PEDRO IRIBE MARTINEZ**

265148

**DIRECTORA:**

**DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ**

**ASESOR:**

**DRA. JOSEFA NOVALES SANTACOLOMA**

**MEXICO, D. F.**

**1995 - 1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



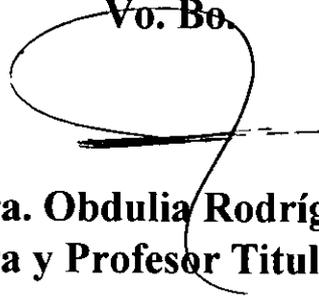
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Vo. Bo.

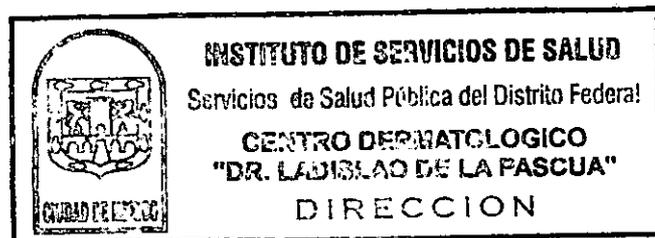


**Dra. Obdulia Rodríguez R.**  
**Directora y Profesor Titular del Curso**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**



## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A Dios***

que me presta la vida y me ha dado la oportunidad de alcanzar una meta más en mi camino.

### ***A mi padre***

que en paz descanse

### ***A mi madre, hermanos y sobrinos***

con cariño

### ***A Belem mi esposa.***

Con amor y respeto

***Muy especialmente***

a la Dra Josefa Novales, al Dr Lavalle  
y al Servicio de Histopatología por su incondicional  
ayuda para la culminación de este trabajo.

***A mis maestros***

con gratitud y admiración por haber contribuido en  
mi formación en la Especialidad en Dermatología.

***A la Dra Obdulia Rodríguez***

que me dio la oportunidad de pertenecer a esta  
Institución.

***Al Dr Fermín Jurado***

por sus enseñanzas.

A todos los que contribuyeron en la elaboración de esta Tesis,  
en especial al Ing. José Luis Angeles A.

---

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCION:                           | 2  |
| DEFINICION:                             | 3  |
| DATOS HISTORICOS:                       | 3  |
| EPIDEMIOLOGIA:                          | 6  |
| ETIOPATOGENIA:                          | 7  |
| CUADRO CLINICO:                         | 8  |
| TOPOGRAFIA:                             | 9  |
| MORFOLOGIA:                             | 9  |
| EVOLUCION:                              | 10 |
| DIAGNOSTICO:                            | 10 |
| HISTOPATOLOGIA:                         | 11 |
| BACTERIOLOGIA:                          | 14 |
| CULTIVO:                                | 15 |
| MORFOLOGIA DE LAS COLONIAS:             | 16 |
| PRUEBAS BIOQUIMICAS:                    | 17 |
| INOCULACION EN ANIMALES DE LABORATORIO: | 17 |
| DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:                | 20 |
| TRATAMIENTO:                            | 20 |
| CASO CLINICO N° 1:                      | 26 |
| CASO CLINICO N° 2:                      | 35 |
| COMENTARIOS:                            | 44 |
| BIBLIOGRAFIA:                           | 46 |

---

## **MICOBACTERIOSIS CUTANEA ULCEROSA POR Mycobacterium ulcerans**

### **INTRODUCCION:**

De un tiempo a esta parte se ha observado el resurgir de una vieja enfermedad: la tuberculosis; favorecida por el compromiso inmunológico debido al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), así como, a la inmunosupresión ocasionada en pacientes que reciben trasplantes de órganos. Cada día vemos más casos de tuberculosis cutánea y con aspectos clínicos diferentes a los cuadros clásicos. Por otra parte, han ido en aumento las enfermedades causadas por las llamadas Micobacterias atípicas o ambientales.

En Diciembre de 1995, en el Centro Dermatológico Pascua, estudiamos un caso de Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans*, dermatosis descrita en 1948 por MacCallum en Australia, poco tiempo después en 1950 se observó un nuevo caso en Africa, y en 1953 en nuestro país Pedro Lavalle comunica el primer caso de la enfermedad en México y en el Continente Americano.

En vista de que este padecimiento es poco frecuente en nuestro ambiente y habiendo tenido la “suerte” de estudiar un paciente con el padecimiento antes mencionado, y haber observado un segundo caso de la enfermedad en el Centro Dermatológico Pascua (Noviembre de 1997), me interesó realizar una revisión del tema y hacer mi trabajo de Tesis en Dermatología, sobre la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.

---

## **DEFINICION :**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es una enfermedad infecciosa, crónica, causada por el *Mycobacterium ulcerans*, afecta exclusivamente la piel. Se caracteriza clínicamente por la presencia de nódulos que se reblandecen y sufren liquefacción, formando gomas que terminan por ulcerarse, tienen un centro necrótico, bordes socavados y progresa rápidamente por necrosis del tejido celular subcutáneo. Es de evolución crónica y no afecta el estado general. (MacCallum, Van Oye y Pedro Lavalle).

## **DATOS HISTORICOS:**

Los primeros casos sobre Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa fueron descritos por MacCallum en 1948.<sup>(1)</sup> Estudió 6 enfermos del Distrito de Bairnsdale, sureste de Australia, le llamó enfermedad de Bairnsdale, por ser el lugar de origen de 5 de los pacientes por él estudiados. Este autor precisó los aspectos clínicos e histológicos de éste cuadro, enfatizando la existencia de numerosos bacilos ácido alcohol resistentes, al que llamó Bacilo de Bairnsdale.

Al mismo tiempo, Woodruffs<sup>(1)</sup> realizó el estudio bacteriológico de los enfermos, encontrando que el bacilo no crecía en los medios habituales, ni a la temperatura utilizada para el cultivo del bacilo de la tuberculosis (37°C), tampoco logró el desarrollo al inocular al cobayo con el material purulento. En el mismo año de 1948, Tolhurst y Buckle<sup>(1)</sup>, en el caso número 6 de los estudiados por MacCallum, lograron cultivar el agente causal de la enfermedad. En parte, como consecuencia de un accidente, cuando un incubador defectuoso falló para mantener la temperatura a 37°C. En 1950, Fenner le llamó al bacilo *Mycobacterium ulcerans*. (citado por Meyers y cols).<sup>(2)</sup>

Van Oye y Ballion en 1950 en Zaire, Africa<sup>(3)</sup> describen el primer caso en el Continente Africano y como el paciente era hijo de padres americanos (misioneros) es llevado a

---

## **DEFINICION :**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es una enfermedad infecciosa, crónica, causada por el *Mycobacterium ulcerans*, afecta exclusivamente la piel. Se caracteriza clínicamente por la presencia de nódulos que se reblandecen y sufren liquefacción, formando gomas que terminan por ulcerarse, tienen un centro necrótico, bordes socavados y progresa rápidamente por necrosis del tejido celular subcutáneo. Es de evolución crónica y no afecta el estado general. (MacCallum, Van Oye y Pedro Lavalle).

## **DATOS HISTORICOS:**

Los primeros casos sobre Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa fueron descritos por MacCallum en 1948.<sup>(1)</sup> Estudió 6 enfermos del Distrito de Bairnsdale, sureste de Australia, le llamó enfermedad de Bairnsdale, por ser el lugar de origen de 5 de los pacientes por él estudiados. Este autor precisó los aspectos clínicos e histológicos de éste cuadro, enfatizando la existencia de numerosos bacilos ácido alcohol resistentes, al que llamó Bacilo de Bairnsdale.

Al mismo tiempo, Woodruffs<sup>(1)</sup> realizó el estudio bacteriológico de los enfermos, encontrando que el bacilo no crecía en los medios habituales, ni a la temperatura utilizada para el cultivo del bacilo de la tuberculosis (37°C), tampoco logró el desarrollo al inocular al cobayo con el material purulento. En el mismo año de 1948, Tolhurst y Buckle<sup>(1)</sup>, en el caso número 6 de los estudiados por MacCallum, lograron cultivar el agente causal de la enfermedad. En parte, como consecuencia de un accidente, cuando un incubador defectuoso falló para mantener la temperatura a 37°C. En 1950, Fenner le llamó al bacilo *Mycobacterium ulcerans*. (citado por Meyers y cols).<sup>(2)</sup>

Van Oye y Ballion en 1950 en Zaire, Africa<sup>(3)</sup> describen el primer caso en el Continente Africano y como el paciente era hijo de padres americanos (misioneros) es llevado a

---

U.S.A., en donde Meleney y Johnson <sup>(4)</sup> completan su estudio y tratamiento obteniéndose la curación del niño.

Pedro Lavalle y F. Márquez en 1953 <sup>(5,6)</sup>, publican el primer caso de la enfermedad en México y en el Continente Americano. En la tipificación del *Mycobacterium ulcerans*, colaboraron los Drs. Middlebrook y Schaefer <sup>(5,6,7,8)</sup> (National Jewish Hospital, Denver, Colorado, U.S.A.), quienes obtuvieron inoculaciones positivas en ratones, concluyendo que la cepa aislada de éste caso, tenía una patogenicidad peculiar para los ratones, completamente similar a la descrita para la cepa de Bairnsdale de *Mycobacterium ulcerans*. Este caso fue presentado en el VI Congreso Internacional de Leprología, Madrid, Octubre de 1953 <sup>(5)</sup> y publicado en el *International Journal of Leprosy*, en 1953. <sup>(6)</sup> Por sugerencia del Profr. Latapí, Lavalle utilizó en el tratamiento de su caso, la Diaminodifenilsulfona y a la enfermedad le dio el nombre de Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans*. El padecimiento ha recibido diversos nombres de acuerdo con el lugar en que ha sido estudiada: Enfermedad de Bairnsdale (Australia), Ulcera Tora y Ulcera de Kasongo (Zaire), Ulcera Mexicana (México), Ulcera de Buruli (Uganda), Ulcera Tropical (Malasia), Ulcera de Kumusi (Nueva Guinea), entre otros. <sup>(1,2,8,28)</sup>.

En 1956, Fenner en Australia realizó estudios sobre el comportamiento biológico de *M. ulcerans* en el ratón y en el embrión de pollo, observando que el factor crítico para determinar el sitio anatómico de las lesiones "in vivo", es la temperatura. Ya que al inocular ratones por vía intravenosa (IV), las lesiones aparecían en las áreas más frías del animal (escroto, pies, nariz y orejas), también inoculó embriones de pollo por vía IV y los incubó a 33°C, desarrollando abundantes bacilos en el hígado, no así los incubados a 37°C. (citado por Connor y Fletcher) <sup>(10)</sup>.

En 1959, Van Oye y Ballion, Janssens, Quertinmont y Gatti comunicaron 170 casos en el Congo Belga. <sup>(11)</sup> En 1961, Clancey en Uganda, hace la primera descripción sobre úlceras cutáneas por *M. ulcerans* (citado por Connor y Fletcher). <sup>(11)</sup> En 1962, Connor y Fletcher <sup>(10)</sup> estudiaron en el Colegio de Makerere, Kampala, Uganda, en un período de dos y medio años, 38 pacientes con úlceras por *Mycobacterium ulcerans*. Estos autores hacen énfasis en los aspectos histopatológicos característicos de la enfermedad en el estadio pre-ulcerativo;

---

indican la posibilidad de que el bacilo produjera una sustancia tóxica difusible que sería la causante de la necrosis masiva en los tejidos.

Este mismo año, Hennebert y cols publican dos casos más, observados en Leopoldville (Congo Belga) (citado por Connor y Fletcher).<sup>(11)</sup>

En 1964, Clancey y Dodge<sup>(11)</sup> describen las características del bacilo aislado en Uganda, los cambios patológicos en los tejidos y los resultados de la inoculación en animales, los cuáles fueron similares a los descritos en Australia y en el Congo (citados por Connor y Fletcher). Aunque Clancey<sup>(12)</sup> propone el nombre de *Mycobacterium buruli* por haber algunas diferencias bioquímicas, morfológicas y del cultivo con *Mycobacterium ulcerans*.

En 1965, Pattyn<sup>(13)</sup> comunica la utilidad de la Diaminodifenilsulfona y estreptomycin para prevenir las lesiones experimentales en el ratón; por otra parte, hace hincapié en que la necrosis constituye un obstáculo para que éstos medicamentos penetren en forma eficaz.

En 1966, Pettit y cols publican los 4 primeros casos en el sureste de Asia (Malasia), encontrando el bacilo en los 4 pacientes, pero lograron el cultivo sólo en dos.<sup>(8,14)</sup>

Un año después, Reid y cols describen 13 casos en Papua, Nueva Guinea.<sup>(8)</sup> En 1967, Gray y cols también comunicaron 4 casos en Nigeria.<sup>(8,15)</sup>

En 1968, Carayón y cols, hacen la primera publicación en Gabón, Africa.<sup>(8)</sup> En 1970, en Kinyara, Uganda, el Grupo Buruli de Uganda, comunica más de 250 casos de la enfermedad en estadio pre-ulcerativo; éstos autores preconizan que la excisión del nódulo y colocación de injerto, es curativa.<sup>(16)</sup>

En 1972, Pradinaud y Grosshans describen 13 casos en la región de Sinnamary, Guayana Francesa, hacen énfasis en el modo de transmisión, por traumatismos ocasionados por el camarón o el pescado.<sup>(8,9)</sup>

En 1973, Revill, Pike, Morrow y Ateng utilizaron la clofazimina en pacientes con esta enfermedad obteniendo resultados pobres.<sup>(17)</sup> En 1976, Olwasanmi y cols publicaron 22 casos en Ibadan, Nigeria. Ellos dicen que las características clínicas son similares en todas las razas (africanos, caucásicos e indios).<sup>(15)</sup> En 1981, Ziefer y cols comunican los dos primeros pacientes en Liberia.<sup>(18)</sup>

---

En 1988, Pimsler, Sponsler y Meyers señalan las propiedades inmunosupresoras de la toxina soluble de *M. ulcerans*.<sup>(19)</sup> En 1990, Muelder y Nourou describen 28 casos del padecimiento en el Distrito de Oinhi, República de Benin, Africa; y clasifican la enfermedad en etapas: Nódulo subcutáneo(I), Celulitis (II), Ulceración (III) y Cicatrización (IV).<sup>(20)</sup>

### **EPIDEMIOLOGIA:**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es una enfermedad endémica, se presenta en lugares bien circunscritos geográficamente, localizados siempre en un ecosistema acuático: ríos, corrientes de agua, lagos naturales o artificiales, pantanos, suelos ricos en sílice y de aguas cuyo PH varía de 5.5 a 6.9.<sup>(14,21,36)</sup>

Las infecciones humanas por *Mycobacterium ulcerans* han sido descritas en zonas rurales, tropicales y subtropicales, con clima caliente y húmedo, pero también en algunas regiones de clima templado.

El padecimiento predomina en el sexo masculino, en relación de 1.5 a 1, con una edad promedio de 18 años. Es más frecuente en las extremidades (92%), siendo los miembros inferiores los más afectados (63%). (Olwasanmi)<sup>(15)</sup>. Es común en niños entre los 10-14 años de edad y hay predominio estacional ya que Marston la ha encontrado principalmente en los meses de Marzo y Abril, en Costa de Marfil.<sup>(22)</sup> Puede considerarse como una enfermedad ocupacional porque en los lugares endémicos se observa comúnmente en los campesinos.

La distribución geográfica comprende: Oceanía (Australia), después de estas primeras publicaciones la enfermedad fue ampliamente reconocida en Africa, principalmente en Zaire (Ex Congo Belga) y en Uganda, posteriormente en Nigeria, Gabón, Ghana, Camerún

---

En 1988, Pimsler, Sponsler y Meyers señalan las propiedades inmunosupresoras de la toxina soluble de *M. ulcerans*.<sup>(19)</sup> En 1990, Muelder y Nourou describen 28 casos del padecimiento en el Distrito de Oinhi, República de Benin, Africa; y clasifican la enfermedad en etapas: Nódulo subcutáneo(I), Celulitis (II), Ulceración (III) y Cicatrización (IV).<sup>(20)</sup>

### **EPIDEMIOLOGIA:**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es una enfermedad endémica, se presenta en lugares bien circunscritos geográficamente, localizados siempre en un ecosistema acuático: ríos, corrientes de agua, lagos naturales o artificiales, pantanos, suelos ricos en sílice y de aguas cuyo PH varía de 5.5 a 6.9.<sup>(14,21,36)</sup>

Las infecciones humanas por *Mycobacterium ulcerans* han sido descritas en zonas rurales, tropicales y subtropicales, con clima caliente y húmedo, pero también en algunas regiones de clima templado.

El padecimiento predomina en el sexo masculino, en relación de 1.5 a 1, con una edad promedio de 18 años. Es más frecuente en las extremidades (92%), siendo los miembros inferiores los más afectados (63%). (Olwasanmi)<sup>(15)</sup>. Es común en niños entre los 10-14 años de edad y hay predominio estacional ya que Marston la ha encontrado principalmente en los meses de Marzo y Abril, en Costa de Marfil.<sup>(22)</sup> Puede considerarse como una enfermedad ocupacional porque en los lugares endémicos se observa comúnmente en los campesinos.

La distribución geográfica comprende: Oceanía (Australia), después de estas primeras publicaciones la enfermedad fue ampliamente reconocida en Africa, principalmente en Zaire (Ex Congo Belga) y en Uganda, posteriormente en Nigeria, Gabón, Ghana, Camerún

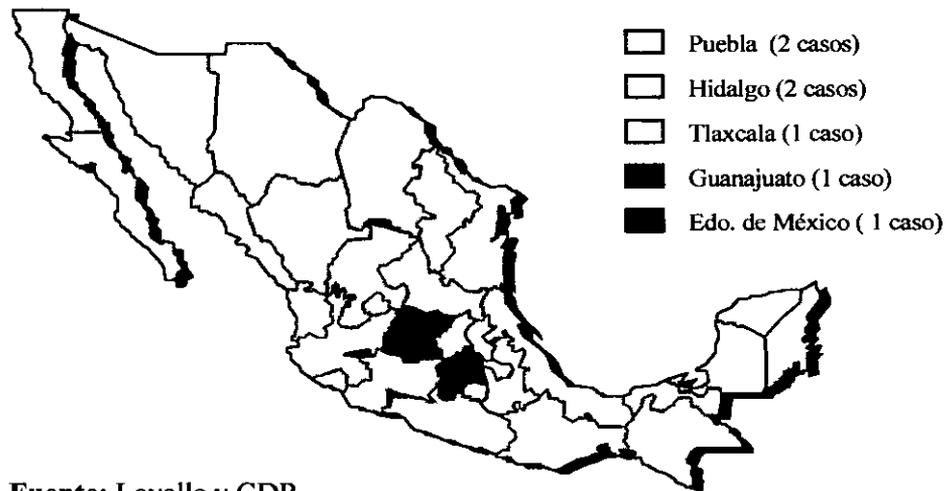
---

y Liberia. En América: México, Guayana Francesa, posiblemente Bolivia y Perú. En el sureste de Asia: Malasia y Nueva Guinea. <sup>(1,3,8)</sup>

En México, la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa tiene una distribución muy restringida, que comprende: la región sureste de Hidalgo (municipios de Apan y Acaxochitlán), la porción centrooriental de Puebla (municipio de Tepeyehualco y Libres), existe también un caso en el Norte de Tlaxcala. <sup>(5,6,7,8)</sup>

Recientemente se han estudiado dos casos nuevos, que corresponden uno al estado de Guanajuato (municipio de Tarimoro, 1995) y otro al estado de México (municipio de Chimalhuacán, 1997).

### Distribución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa



Fuente: Lavalle y CDP

Fig 1. Distribución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por estados en la Republica Mexicana hasta 1997.

### ETIOPATOGENIA:

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es causada por el *Mycobacterium ulcerans*, éste es un bacilo ácido alcohol resistente de 2-4 micras de longitud y pertenece al Grupo III de la clasificación de Runyon (1959); los bacilos crecen lentamente en los medios de cultivo (2-3 semanas), la colonia no cambia de color cuando se expone a la luz, permaneciendo de color blanco (No cromógena). <sup>(23,24,34,35)</sup>

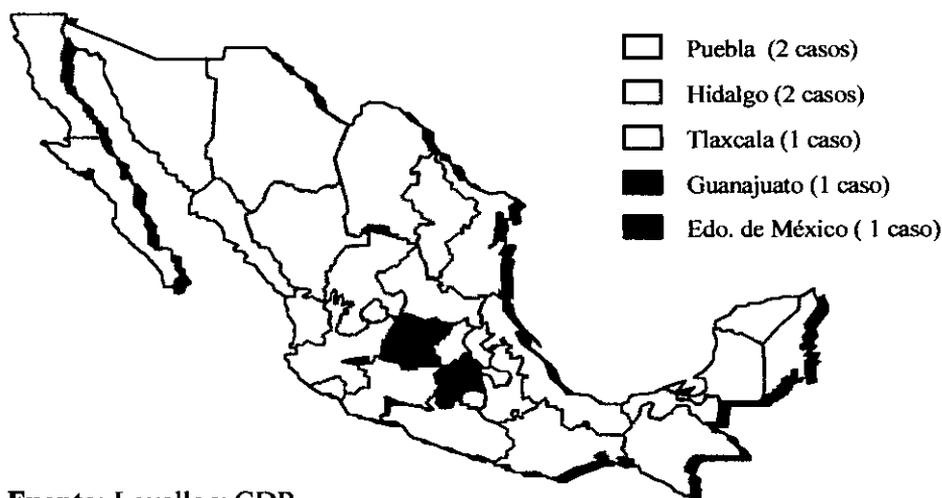
---

y Liberia. En América: México, Guayana Francesa, posiblemente Bolivia y Perú. En el sureste de Asia: Malasia y Nueva Guinea. <sup>(1,3,8)</sup>

En México, la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa tiene una distribución muy restringida, que comprende: la región sureste de Hidalgo (municipios de Apan y Acaxochitlán), la porción centrooriental de Puebla (municipio de Tepeyehualco y Libres), existe también un caso en el Norte de Tlaxcala. <sup>(5,6,7,8)</sup>

Recientemente se han estudiado dos casos nuevos, que corresponden uno al estado de Guanajuato (municipio de Tarimoro, 1995) y otro al estado de México (municipio de Chimalhuacán, 1997).

### Distribución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa



Fuente: Lavalle y CDP

Fig 1. Distribución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por estados en la Republica Mexicana hasta 1997.

### ETIOPATOGENIA:

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es causada por el *Mycobacterium ulcerans*, éste es un bacilo ácido alcohol resistente de 2-4 micras de longitud y pertenece al Grupo III de la clasificación de Runyon (1959); los bacilos crecen lentamente en los medios de cultivo (2-3 semanas), la colonia no cambia de color cuando se expone a la luz, permaneciendo de color blanco (No cromógena). <sup>(23,24,34,35)</sup>

---

No se conoce con precisión la vía de entrada del *Mycobacterium ulcerans* al organismo, ni tampoco el reservorio natural de los bacilos. <sup>(10,11,25)</sup> Se cree que el bacilo penetra a la piel por traumatismos que pueden ser con espinas, astillas de madera, hueso, piedras; o bien, por picadura de insectos, mordedura de animales silvestres o acuáticos como el camarón y el pescado de agua dulce. <sup>(8,9,15,26,27,35,36)</sup>

El período de incubación es de 1 a 3 meses, tiempo en que hay proliferación del bacilo en el centro de la lesión, con producción de una exotoxina que causa necrosis extensa del tejido celular subcutáneo por debajo de la piel aparentemente sana, además, ejerce una inmunosupresión local sobre linfocitos T y macrófagos. <sup>(10,11,19,26,28,35)</sup>

La multiplicación del bacilo ocurre en el tejido celular subcutáneo debido a la baja temperatura de éste en comparación con el resto del cuerpo; la fascia muscular se encuentra respetada por el hecho de que la exotoxina del bacilo no penetra profundamente <sup>(10,11)</sup>

El padecimiento no conlleva ataque al estado general por lo que los enfermos no presentan fiebre, malestar general, ni adenopatías, a pesar de la gran cantidad de bacilos fragmentados e íntegros que se encuentran en los tejidos, esto se explica porque la toxina de *M. ulcerans*, sólo produce daño local. <sup>(19,28)</sup> Es la única toxina que se conoce actualmente, producida por una micobacteria. <sup>(28)</sup>

### **CUADRO CLINICO:**

La enfermedad predomina en el sexo masculino, con una edad promedio de 18 años, tiene relación con la ocupación, en lugares donde ésta es endémica, se observa principalmente en los campesinos. Existe predominio estacional, ya que Marston la ha observado con mayor frecuencia en los meses de Marzo y Abril. <sup>(15,22)</sup>

---

No se conoce con precisión la vía de entrada del *Mycobacterium ulcerans* al organismo, ni tampoco el reservorio natural de los bacilos. <sup>(10,11,25)</sup> Se cree que el bacilo penetra a la piel por traumatismos que pueden ser con espinas, astillas de madera, hueso, piedras; o bien, por picadura de insectos, mordedura de animales silvestres o acuáticos como el camarón y el pescado de agua dulce. <sup>(8,9,15,26,27,35,36)</sup>

El período de incubación es de 1 a 3 meses, tiempo en que hay proliferación del bacilo en el centro de la lesión, con producción de una exotoxina que causa necrosis extensa del tejido celular subcutáneo por debajo de la piel aparentemente sana, además, ejerce una inmunosupresión local sobre linfocitos T y macrófagos. <sup>(10,11,19,26,28,35)</sup>

La multiplicación del bacilo ocurre en el tejido celular subcutáneo debido a la baja temperatura de éste en comparación con el resto del cuerpo; la fascia muscular se encuentra respetada por el hecho de que la exotoxina del bacilo no penetra profundamente <sup>(10,11)</sup>

El padecimiento no conlleva ataque al estado general por lo que los enfermos no presentan fiebre, malestar general, ni adenopatías, a pesar de la gran cantidad de bacilos fragmentados e íntegros que se encuentran en los tejidos, esto se explica porque la toxina de *M. ulcerans*, sólo produce daño local. <sup>(19,28)</sup> Es la única toxina que se conoce actualmente, producida por una micobacteria. <sup>(28)</sup>

### **CUADRO CLINICO:**

La enfermedad predomina en el sexo masculino, con una edad promedio de 18 años, tiene relación con la ocupación, en lugares donde ésta es endémica, se observa principalmente en los campesinos. Existe predominio estacional, ya que Marston la ha observado con mayor frecuencia en los meses de Marzo y Abril. <sup>(15,22)</sup>

---

## **TOPOGRAFIA:**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es una dermatosis que puede ser localizada o diseminada, afecta con mayor frecuencia las extremidades (92%), predomina en las inferiores (63%) principalmente en las piernas, en segundo lugar de frecuencia afecta los miembros superiores y de éstos las manos y antebrazos, es muy rara en el tronco o en la cabeza. La lesión inicial está en relación directa con el sitio del traumatismo (sitio de inoculación). Puede ser unilateral o bilateral y asimétrica. <sup>(8,15,22)</sup>

## **MORFOLOGIA:**

La dermatosis es de aspecto polimorfo, se inicia por una reacción inflamatoria subcutánea, de consistencia dura y firme, que se traduce por eritema e induración, dos o tres semanas más tarde se forma un nódulo de tamaño aproximado de 1-3 cms, la piel que lo cubre está roja, aproximadamente en 4-6 semanas éste, se reblandece y se fistuliza rápidamente secretando material seropurulento, se forma así una úlcera cuyo tamaño varía siendo pequeña en su inicio para crecer rápidamente en superficie y profundidad, extendiéndose hasta la fascia muscular, el centro es necrótico, de bordes anfractuados y eritematosos, ampliamente despegados, formando túneles por debajo de la piel aparentemente sana, en ocasiones éstos comunican con otra úlcera, las úlceras crecen y pueden llegar a abarcar casi la totalidad de un miembro, algunas áreas se encuentran cubiertas por escaras necróticas y material seropurulento. <sup>(1,3,7,8,11,16,29)</sup>

Comúnmente hay lesiones que se encuentran en diferentes etapas de evolución, pudiendo haber al mismo tiempo nódulos, úlceras que se inician y otras en etapa cicatrizal. En las úlceras grandes, después de largo tiempo la curación se acompaña de fibrosis que puede ocasionar contracturas y deformidades importantes; lo que incapacita la función de la extremidad afectada.

---

## **TOPOGRAFIA:**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es una dermatosis que puede ser localizada o diseminada, afecta con mayor frecuencia las extremidades (92%), predomina en las inferiores (63%) principalmente en las piernas, en segundo lugar de frecuencia afecta los miembros superiores y de éstos las manos y antebrazos, es muy rara en el tronco o en la cabeza. La lesión inicial está en relación directa con el sitio del traumatismo (sitio de inoculación). Puede ser unilateral o bilateral y asimétrica. <sup>(8,15,22)</sup>

## **MORFOLOGIA:**

La dermatosis es de aspecto polimorfo, se inicia por una reacción inflamatoria subcutánea, de consistencia dura y firme, que se traduce por eritema e induración, dos o tres semanas más tarde se forma un nódulo de tamaño aproximado de 1-3 cms, la piel que lo cubre está roja, aproximadamente en 4-6 semanas éste, se reblandece y se fistuliza rápidamente secretando material seropurulento, se forma así una úlcera cuyo tamaño varía siendo pequeña en su inicio para crecer rápidamente en superficie y profundidad, extendiéndose hasta la fascia muscular, el centro es necrótico, de bordes anfractuosos y eritematosos, ampliamente despegados, formando túneles por debajo de la piel aparentemente sana, en ocasiones éstos comunican con otra úlcera, las úlceras crecen y pueden llegar a abarcar casi la totalidad de un miembro, algunas áreas se encuentran cubiertas por escaras necróticas y material seropurulento. <sup>(1,3,7,8,11,16,29)</sup>

Comúnmente hay lesiones que se encuentran en diferentes etapas de evolución, pudiendo haber al mismo tiempo nódulos, úlceras que se inician y otras en etapa cicatrizal. En las úlceras grandes, después de largo tiempo la curación se acompaña de fibrosis que puede ocasionar contracturas y deformidades importantes; lo que incapacita la función de la extremidad afectada.

---

El cuadro clínico no se acompaña de síntomas generales, los pacientes no presentan fiebre, linfadenopatía, ni malestar general. En algunas ocasiones cuando la enfermedad se encuentra en etapa ulcerosa se pueden agregar infecciones bacterianas, favoreciendo la secreción purulenta y puede acompañarse de dolor en las lesiones. (1,3,5,6,7,8,11,16,29)

### **EVOLUCION:**

La evolución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es crónica, sin embargo, es relativamente rápida ya que en un mes el padecimiento puede afectar todo un miembro. Los nódulos se reblandecen y ulceran en dos a tres semanas, favoreciendo el desarrollo de úlceras, de bordes necróticos, socavados, que progresan rápidamente, lo que conlleva a la cronicidad del padecimiento. Hay también algunas úlceras pequeñas que cicatrizan espontáneamente, así mismo algunos de los nódulos se reabsorben sin llegar a la ulceración.

A pesar de la evolución tan prolongada (meses o años), el estado general del paciente no se ve afectado.

### **DIAGNOSTICO:**

El diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa se establece teniendo en cuenta el cuadro clínico (presencia de nódulos, gomas, úlceras de bordes socavados con áreas de necrosis, que pueden o no estar infectadas secundariamente).

Al pensar en la posibilidad de Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, debe realizarse:

- El estudio clínico general del paciente.
- Estudio histopatológico, tomando la biopsia del borde de la úlcera incluyendo tejido necrótico (porque en esas áreas se ha observado que se encuentran los bacilos ácido alcohol resistentes en gran cantidad). Así mismo, tomar un nódulo reblandecido.
- El estudio bacteriológico incluye:

---

El cuadro clínico no se acompaña de síntomas generales, los pacientes no presentan fiebre, linfadenopatía, ni malestar general. En algunas ocasiones cuando la enfermedad se encuentra en etapa ulcerosa se pueden agregar infecciones bacterianas, favoreciendo la secreción purulenta y puede acompañarse de dolor en las lesiones. (1,3,5,6,7,8,11,16,29)

### **EVOLUCION:**

La evolución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es crónica, sin embargo, es relativamente rápida ya que en un mes el padecimiento puede afectar todo un miembro. Los nódulos se reblandecen y ulceran en dos a tres semanas, favoreciendo el desarrollo de úlceras, de bordes necróticos, socavados, que progresan rápidamente, lo que conlleva a la cronicidad del padecimiento. Hay también algunas úlceras pequeñas que cicatrizan espontáneamente, así mismo algunos de los nódulos se reabsorben sin llegar a la ulceración.

A pesar de la evolución tan prolongada (meses o años), el estado general del paciente no se ve afectado.

### **DIAGNOSTICO:**

El diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa se establece teniendo en cuenta el cuadro clínico (presencia de nódulos, gomas, úlceras de bordes socavados con áreas de necrosis, que pueden o no estar infectadas secundariamente).

Al pensar en la posibilidad de Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, debe realizarse:

- El estudio clínico general del paciente.
- Estudio histopatológico, tomando la biopsia del borde de la úlcera incluyendo tejido necrótico (porque en esas áreas se ha observado que se encuentran los bacilos ácido alcohol resistentes en gran cantidad). Así mismo, tomar un nódulo reblandecido.
- El estudio bacteriológico incluye:

---

El cuadro clínico no se acompaña de síntomas generales, los pacientes no presentan fiebre, linfadenopatía, ni malestar general. En algunas ocasiones cuando la enfermedad se encuentra en etapa ulcerosa se pueden agregar infecciones bacterianas, favoreciendo la secreción purulenta y puede acompañarse de dolor en las lesiones. (1,3,5,6,7,8,11,16,29)

### **EVOLUCION:**

La evolución de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es crónica, sin embargo, es relativamente rápida ya que en un mes el padecimiento puede afectar todo un miembro. Los nódulos se reblandecen y ulceran en dos a tres semanas, favoreciendo el desarrollo de úlceras, de bordes necróticos, socavados, que progresan rápidamente, lo que conlleva a la cronicidad del padecimiento. Hay también algunas úlceras pequeñas que cicatrizan espontáneamente, así mismo algunos de los nódulos se reabsorben sin llegar a la ulceración.

A pesar de la evolución tan prolongada (meses o años), el estado general del paciente no se ve afectado.

### **DIAGNOSTICO:**

El diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa se establece teniendo en cuenta el cuadro clínico (presencia de nódulos, gomas, úlceras de bordes socavados con áreas de necrosis, que pueden o no estar infectadas secundariamente).

Al pensar en la posibilidad de Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, debe realizarse:

- El estudio clínico general del paciente.
- Estudio histopatológico, tomando la biopsia del borde de la úlcera incluyendo tejido necrótico (porque en esas áreas se ha observado que se encuentran los bacilos ácido alcohol resistentes en gran cantidad). Así mismo, tomar un nódulo reblandecido.
- El estudio bacteriológico incluye:

- 
- Frotis tomando la secreción o el tejido necrótico de la úlcera, que se tiñe con Ziehl-Neelsen, observado al microscopio con el objetivo de inmersión, se encuentran numerosos bacilos ácido alcohol resistentes.
  - Cultivo en medio de Lowenstein-Jensen, tomando para la siembra restos de tejido necrótico, incubando a 32-33°C.
  - Pruebas bioquímicas para la tipificación del bacilo.
  - Inoculación en animales de laboratorio (rata, ratón, hamster), que manifiestan características clínicas muy peculiares. (1,7,8,11,12,34)

### **HISTOPATOLOGIA:**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans* es una enfermedad con aspectos histológicos que son diagnósticos. MacCallum <sup>(1)</sup> en 1948, señaló que los cambios microscópicos en los casos por él estudiados, había necrosis del tejido celular subcutáneo (TCS), dando una apariencia de “mancha” en éste tejido.

Los bacilos fueron encontrados en la zona de necrosis dispuestos en grupos o aislados, estos también pueden observarse alrededor de los vasos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas. La reacción inflamatoria es escasa y no hay formación de granulomas tuberculoides en ninguno de los cortes por ellos examinados. En ocasiones es posible demostrar tejido de granulación cerca de los márgenes de la úlcera. La fascia muscular sufre discreta inflamación con un infiltrado de tipo linfocitario.

En 1965 Connor y Fletcher <sup>(10)</sup> publican que el diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, es válido hacerlo en la histopatología cuando se encuentra la zona de necrosis del tejido celular subcutáneo, y aún en ausencia de bacilos ácido alcohol resistentes.

Connor y Fletcher <sup>(11)</sup> en 1966, dividen las alteraciones microscópicas en tres etapas: Necrosis, Organización y Cicatrización.

- 
- Frotis tomando la secreción o el tejido necrótico de la úlcera, que se tiñe con Ziehl-Neelsen, observado al microscopio con el objetivo de inmersión, se encuentran numerosos bacilos ácido alcohol resistentes.
  - Cultivo en medio de Lowenstein-Jensen, tomando para la siembra restos de tejido necrótico, incubando a 32-33°C.
  - Pruebas bioquímicas para la tipificación del bacilo.
  - Inoculación en animales de laboratorio (rata, ratón, hamster), que manifiestan características clínicas muy peculiares. (1,7,8,11,12,34)

### **HISTOPATOLOGIA:**

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans* es una enfermedad con aspectos histológicos que son diagnósticos. MacCallum <sup>(1)</sup> en 1948, señaló que los cambios microscópicos en los casos por él estudiados, había necrosis del tejido celular subcutáneo (TCS), dando una apariencia de “mancha” en éste tejido.

Los bacilos fueron encontrados en la zona de necrosis dispuestos en grupos o aislados, estos también pueden observarse alrededor de los vasos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas. La reacción inflamatoria es escasa y no hay formación de granulomas tuberculoideos en ninguno de los cortes por ellos examinados. En ocasiones es posible demostrar tejido de granulación cerca de los márgenes de la úlcera. La fascia muscular sufre discreta inflamación con un infiltrado de tipo linfocitario.

En 1965 Connor y Fletcher <sup>(10)</sup> publican que el diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, es válido hacerlo en la histopatología cuando se encuentra la zona de necrosis del tejido celular subcutáneo, y aún en ausencia de bacilos ácido alcohol resistentes.

Connor y Fletcher <sup>(11)</sup> en 1966, dividen las alteraciones microscópicas en tres etapas: Necrosis, Organización y Cicatrización.

---

En la etapa de necrosis de una lesión no ulcerada, de consistencia leñosa, la grasa subcutánea mostraba macroscópicamente color blanco amarillento y microscópicamente había desaparición de los núcleos de los adipocitos; depósitos de fibrina acumulados en toda la lesión con excepción de la porción central e inmediatamente alrededor de los bacilos. Observándose con la tinción de Hematoxilina y Eosina una zona central circunscrita, pálidamente teñida.

En el área de necrosis pueden verse finos depósitos de calcio y las colonias de micobacterias se disponen formando grandes grupos o están aislados, y bien teñidos con la tinción de Fite-Faraco. <sup>(11)</sup> La etapa ulcerosa se presenta cuando la necrosis invade la dermis y la epidermis, al estudio microscópico la epidermis tiene acantosis y en la dermis puede haber discretos infiltrados inflamatorios crónicos alrededor de vasos y anexos. En las márgenes de la úlcera hay depósitos de fibrina y numerosos polimorfonucleares, observándose en esas áreas necróticas colonias de micobacterias. <sup>(11)</sup> En la dermis adyacente a la úlcera se encuentra un infiltrado compuesto de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, escasos neutrófilos y eosinófilos, los adipocitos se encuentran inflamados, sin núcleo y separados por fibrina. <sup>(18)</sup> En ésta etapa, la hipodermis es asiento de una necrosis masiva, homogénea, eosinófila y de tipo isquémico, con algunas lesiones vasculares mayores. <sup>(21,24)</sup>

Tres semanas después de la ulceración, según Connor y Fletcher, <sup>(11)</sup> viene la etapa de organización, que consiste en la presencia de numerosos macrófagos, células plasmáticas y linfocitos que se sitúan alrededor de la grasa necrosada, hay proliferación de capilares y fibroblastos, también se encuentran granulomas tuberculoides en las áreas vecinas a la necrosis en sitios donde el corion tiene aspecto normal. Estos autores realizaron biopsia de músculo esquelético y raspado de hueso de las zonas ulceradas encontrando necrosis de dichas estructuras y la presencia de colonias de micobacterias. <sup>(11)</sup>

En la etapa de cicatrización, hay la formación de tejido de granulación en el área de necrosis, el cuál crece hacia la superficie favoreciendo la reepitelización, dejando una cicatriz deprimida por la pérdida del tejido celular subcutáneo. La cicatrización ocurre más

---

rápido en la parte proximal de la úlcera. Para que haya cicatrización de las úlceras pueden transcurrir meses o años.

En el estudio de un nódulo, la epidermis se encuentra intacta, mientras que la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo muestran una amplia zona de necrosis, en donde, es posible encontrar los bacilos con las tinciones especiales. <sup>(8,18,21,24,30)</sup>

El Grupo Buruli de Uganda, Prof. Hutt y Pike, en 1969 <sup>(11,16,21,29,30)</sup> clasificaron las lesiones en cuatro grupos:

**GRUPO A:** Lesiones no reactivas con necrosis masiva (con o sin ulceración), ausencia de reacción celular, riqueza en BAAR y exámenes cutáneos negativos (tuberculina y burulina).

**GRUPO B:** Lesiones reactivas con granuloma tuberculoide, constituido por células epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans, necrosis mínima, presencia de pocos BAAR y exámenes cutáneos positivos (tuberculina y burulina).

**GRUPO C:** Lesiones reactivas con características del grupo B, pero con ausencia de BAAR.

**GRUPO D:** Lo individualizan por un infiltrado polimorfo.”

El grupo A es considerado patognomónico de la enfermedad (Dodge 1964). <sup>(30)</sup> Aunque el grupo B y C son histológicamente idénticos, la presencia de BAAR hace al grupo B prácticamente diagnóstico. El grupo C únicamente sugiere el diagnóstico. <sup>(29,30)</sup>

Lavalle y Márquez <sup>(5,6,7)</sup> en 1953 encontraron un infiltrado inflamatorio crónico inespecífico y la presencia de bacilos en el tejido necrótico. Más tarde, Lavalle y Novales <sup>(8)</sup> en 1981

---

describieron un infiltrado perivascular y perianexial constituido por histiocitos, linfocitos, plasmocitos y eosinófilos y en dermis profunda la presencia de granulomas tuberculoideos con focos de polimorfonucleares. También destacaron la presencia de necrosis del tejido celular subcutáneo y con la tinción de Fite-Faraco encontraron numerosos bacilos ácido alcohol resistentes en ésta zona.

En 1995 Josse, Guedenon, Meyers, Darie y Portaels, <sup>(21)</sup> en la República de Benin, Africa, señalan que en lugares donde la enfermedad es excepcional y ésta se encuentra en la etapa ulcerosa, el examen histopatológico permite establecer el diagnóstico. En áreas donde la enfermedad es endémica, se sospecha el diagnóstico desde que se observa al paciente, cuyo cuadro clínico es manifestado por un nódulo (estadio pre-ulceroso) y si en la biopsia se encuentra un proceso inflamatorio subcutáneo crónico con áreas de necrosis en el TCS se puede establecer el diagnóstico. <sup>(16,21)</sup>

### **BACTERIOLOGIA:**

El estudio bacteriológico en el caso de *Mycobacterium ulcerans*, consiste en: efectuar frotis de las lesiones necróticas, cultivo tomando material necrótico de las lesiones, pruebas bioquímicas e inoculación en animales de laboratorio.

Los resultados del examen bacteriológico varían de acuerdo a diferentes autores: para DARIE y cols es positivo en un tercio de los casos, para CLANCEY y cols es positivo en 40% de los casos, para JOSSE y cols es positivo en 65% de los casos, (citado por Josse, Guedenon y Darie). <sup>(21)</sup>

Es indispensable, para confirmar el diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, efectuar el estudio bacteriológico. El frotis se realiza tomando el material necrótico de las lesiones y una vez fijado, se tiñe con Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco modificado, para buscar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes, que se tiñen con éstas técnicas en color rojo púrpura, éstos son muy numerosos, se encuentran aislados o en grupos que semejan "globias." <sup>(5,6,7,8)</sup>

---

describieron un infiltrado perivascular y perianexial constituido por histiocitos, linfocitos, plasmocitos y eosinófilos y en dermis profunda la presencia de granulomas tuberculoideos con focos de polimorfonucleares. También destacaron la presencia de necrosis del tejido celular subcutáneo y con la tinción de Fite-Faraco encontraron numerosos bacilos ácido alcohol resistentes en ésta zona.

En 1995 Josse, Guedenon, Meyers, Darie y Portaels, <sup>(21)</sup> en la República de Benin, Africa, señalan que en lugares donde la enfermedad es excepcional y ésta se encuentra en la etapa ulcerosa, el examen histopatológico permite establecer el diagnóstico. En áreas donde la enfermedad es endémica, se sospecha el diagnóstico desde que se observa al paciente, cuyo cuadro clínico es manifestado por un nódulo (estadio pre-ulceroso) y si en la biopsia se encuentra un proceso inflamatorio subcutáneo crónico con áreas de necrosis en el TCS se puede establecer el diagnóstico. <sup>(16,21)</sup>

### **BACTERIOLOGIA:**

El estudio bacteriológico en el caso de *Mycobacterium ulcerans*, consiste en: efectuar frotis de las lesiones necróticas, cultivo tomando material necrótico de las lesiones, pruebas bioquímicas e inoculación en animales de laboratorio.

Los resultados del examen bacteriológico varían de acuerdo a diferentes autores: para DARIE y cols es positivo en un tercio de los casos, para CLANCEY y cols es positivo en 40% de los casos, para JOSSE y cols es positivo en 65% de los casos, (citado por Josse, Guedenon y Darie). <sup>(21)</sup>

Es indispensable, para confirmar el diagnóstico de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa, efectuar el estudio bacteriológico. El frotis se realiza tomando el material necrótico de las lesiones y una vez fijado, se tiñe con Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco modificado, para buscar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes, que se tiñen con éstas técnicas en color rojo púrpura, éstos son muy numerosos, se encuentran aislados o en grupos que semejan "globias." <sup>(5,6,7,8)</sup>

---

## **CULTIVO:**

El cultivo de *Mycobacterium ulcerans* se realiza en medio de Lowenstein-Jensen, Petraghani, Dorset's egg y en medio líquido de Middlebrook 7H10, el bacilo crece lentamente (3-12 semanas) a bajas temperaturas entre 28 y 35°C, pero la temperatura óptima de crecimiento es de 32-33°C con una concentración de CO<sub>2</sub> de 5-10%.

El cultivo puede realizarse sembrando el material necrótico de la úlcera y depositándolo directamente en los medios de cultivo (aislamiento primario); o por un proceso en el cual la muestra se descontamina con hidróxido de sodio (NaOH) al 4%, enseguida se agrega buffer fosfato M-15, posteriormente es centrifugada y se agrega albúmina bovina, éste proceso es muy útil para evitar el desarrollo de contaminantes (proceso de descontaminación).

En ocasiones el primocultivo es positivo a 30, 33 e incluso a 37°C. <sup>(31)</sup> Macroscópicamente las colonias son de color pálido o amarillo oro, dependiendo del tiempo que tengan las colonias. <sup>(8,11,12,34,35)</sup>

Boisvert y Pattyn, opinan que la toma de tejido necrótico es necesaria para realizar el cultivo de *Mycobacterium ulcerans*, aunque los resultados no son muy alentadores, frecuentemente los medios de cultivo se contaminan por gérmenes de la supuración (Estafilococos, Estreptococo beta hemolítico, E. coli, Proteus y Corynebacterias).

El cultivo sirve también para medir "in vitro" la sensibilidad del bacilo a los medicamentos. (citado por Josse y cols).

En 1948, la dificultad para lograr el desarrollo del bacilo en los medios de cultivo habituales, representó la limitante más importante en la diferenciación del *M. ulcerans* con *M. tuberculosis* y *M. leprae*. <sup>(1)</sup>

Lavalle <sup>(5,6,7)</sup> en 1953, realizó un triturado de tejido necrótico el cual sembró en medio de Löwenstein-Jenssen y lo incubó a 32°C logrando el desarrollo de colonias de BAAR en un lapso de dos meses, las colonias fueron de color crema pálido y otras de color amarillo oro.

---

Middlebrook y Schaefer (USA) inocularon ratones con ésta cepa, obteniendo una patogenicidad peculiar, similar a la descrita para la cepa de Bairnsdale, Australia.

### **MORFOLOGIA DE LAS COLONIAS:**

Macroscópicamente las colonias muy jóvenes en el cultivo, tienden a ser pálidas y lisas, las colonias viejas adquieren un color que varía del crema al bronceado o amarillo y tienden a ser rugosas. <sup>(8)</sup>

Inicialmente las colonias adquieren un aspecto plegado, enseguida se desarrolla un botón central que se eleva un mm sobre la colonia, el color es gris - blanco al inicio, pero más tarde adquiere un tinte amarillento o amarillo viejo. <sup>(32)</sup>

In vitro, los bacilos del cultivo se presentan como bastoncillos aeróbios, que miden de 3-4 micras de largo por 0.2-0.5 micras de ancho, generalmente son rectos con extremidades redondas y a veces ligeramente incurvados. En los cultivos jóvenes, hechos a partir de lesiones clínicas, se encuentra un gránulo metacromático más ancho que el bacilo, situado en cualquier lugar de su longitud.

Cuando el bacilo se obtiene de una lesión cutánea de un paciente o de una lesión cutánea experimental el tamaño de los bacilos puede llegar a medir hasta 8 micras de largo y los granos metacromáticos son más frecuentes. <sup>(24,31,32,35)</sup>

Los bacilos son ácido resistentes, no son decolorados por el ácido clorhídrico (3%) o por el ácido sulfúrico (25%). Se tiñen intensamente con las tinciones de Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco, en color rojo púrpura, se observan al microscopio con el objetivo de inmersión, dispuestos en "globias" o aislados.

---

## **PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA *Mycobacterium ulcerans*:**

Las pruebas bioquímicas son útiles para la tipificación de *Mycobacterium ulcerans*, el cual posee características muy peculiares.

Los bacilos, en las colonias de los cultivos son:

CATALASA: Positivo.

PEROXIDASA: Negativo.

CITOQUIMICO CON ROJO NEUTRO: Muy positivo.

INCAPAZ DE CRECER A 37°C.

### **INOCULACION DE *Mycobacterium ulcerans* EN ANIMALES DE LABORATORIO:**

Con fines de investigación es de especial importancia realizar las inoculaciones en animales de laboratorio como: rata, ratón, hamster, cobayo y pollo, ya que desarrollan estos animales lesiones características de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa. <sup>(8,32)</sup>

MacCallum (1) y cols fueron los primeros en realizar las inoculaciones en ratas y ratones. Todas las inoculaciones realizadas por Pattyn, Boverouille y Gatty, fueron hechas en animales de laboratorio, utilizando suspensiones de micobacterias obtenidas de los cultivos, a una concentración de 1 mg/ml. <sup>(32)</sup> Las vías de inoculación que utilizaron los autores antes mencionados son: vía intraperitoneal, intratesticular, intravenosa y en la almohadilla plantar.

**VIA INTRAPERITONEAL:** Por esta vía se inocularon 0.20 mililitros; después de 5 a 6 meses se produjo ascitis, frecuentemente hemorrágica, y edema generalizado, habiéndole llamado los australianos a éste aspecto de la rata (rata balón), el líquido de ascitis es pobre en BAAR, éstos se encuentran en el citoplasma de los macrófagos. Entre los 4 a 9 meses después de la inoculación se presentan lesiones tardías características en los testículos y ulceraciones en pata y cola. El estudio microscópico de estas lesiones demostró la presencia de necrosis y gran cantidad de BAAR. En la **rata** los resultados son similares a los descritos para el ratón. <sup>(8,32)</sup>

---

## **PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA *Mycobacterium ulcerans*:**

Las pruebas bioquímicas son útiles para la tipificación de *Mycobacterium ulcerans*, el cual posee características muy peculiares.

Los bacilos, en las colonias de los cultivos son:

CATALASA: Positivo.

PEROXIDASA: Negativo.

CITOQUIMICO CON ROJO NEUTRO: Muy positivo.

INCAPAZ DE CRECER A 37°C.

## **INOCULACION DE *Mycobacterium ulcerans* EN ANIMALES DE LABORATORIO:**

Con fines de investigación es de especial importancia realizar las inoculaciones en animales de laboratorio como: rata, ratón, hamster, cobayo y pollo, ya que desarrollan estos animales lesiones características de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa. <sup>(8,32)</sup>

MacCallum (1) y cols fueron los primeros en realizar las inoculaciones en ratas y ratones. Todas las inoculaciones realizadas por Pattyn, Boverouille y Gatty, fueron hechas en animales de laboratorio, utilizando suspensiones de micobacterias obtenidas de los cultivos, a una concentración de 1 mg/ml. <sup>(32)</sup> Las vías de inoculación que utilizaron los autores antes mencionados son: vía intraperitoneal, intratesticular, intravenosa y en la almohadilla plantar.

**VIA INTRAPERITONEAL:** Por esta vía se inocularon 0.20 mililitros; después de 5 a 6 meses se produjo ascitis, frecuentemente hemorrágica, y edema generalizado, habiéndole llamado los australianos a éste aspecto de la rata (rata balón), el líquido de ascitis es pobre en BAAR, éstos se encuentran en el citoplasma de los macrófagos. Entre los 4 a 9 meses después de la inoculación se presentan lesiones tardías características en los testículos y ulceraciones en pata y cola. El estudio microscópico de estas lesiones demostró la presencia de necrosis y gran cantidad de BAAR. En la **rata** los resultados son similares a los descritos para el ratón. <sup>(8,32)</sup>

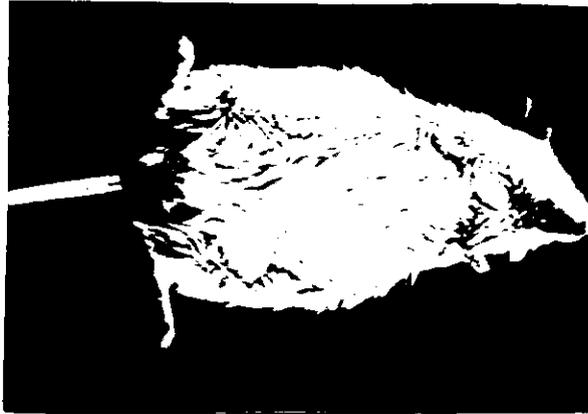


Foto 1 Aspecto de una "rata balón" posterior a la inoculación por vía intraperitoneal.

Fuente: Lavalle P et al. Dermatol Rev. Mex, 1956; 1: 5-15

ALMOHADILLA PLANTAR: Se inocularon 0.03 ml por ésta vía y 3 a 6 semanas más tarde, se presentó enrojecimiento e inflamación del sitio inoculado que va seguido de ulceración, lo que lleva más tarde a amputación del miembro. Las lesiones son ricas en BAAR. A veces se presenta un edema subcutáneo que se extiende desde la ingle hasta el abdomen. Son frecuentes las lesiones testiculares, y raramente se observan en la otra pata. En el estudio histopatológico se encuentran BAAR en la zona de necrosis y de edema. En la **rata** los resultados son idénticos a los que se presentan en el ratón. <sup>(32)</sup>

VIA INTRATESTICULAR: La inoculación por vía intratesticular en el **ratón**, produce a las cuatro semanas en el sitio de la inoculación (piel del escroto) eritema y úlceras que pueden estar cubiertas por costras. En la región escrotal hay edema que se extiende hasta la pared abdominal. En la autopsia se encuentra un exudado peritoneal que contiene BAAR. Los cortes histológicos del tejido escrotal presentan edema, focos de hemorragia y necrosis del tejido adiposo. <sup>(8)</sup>

En animales adultos (**rata**), entre la quinta y sexta semana después de la inoculación intratesticular de 0.10 ml de la suspensión, se desarrolla una orquitis hipertrófica, y al inocular animales más jóvenes, cuando el testículo está en posición intraabdominal, se desarrolla una orquitis atrófica.

---

*El estudio histológico del testículo, revela en el tejido intersticial un infiltrado constituido por células epitelioides que contienen en su interior BAAR, rodeadas por linfocitos, hay ausencia de células gigantes, no hay necrosis. Según Pattyn,<sup>(32)</sup> Boverouille, Gatty y Vandepitte, de Leopoldville, Congo Belga; esta imagen histológica es típica de M. ulcerans. “Estos autores inocularon a las ratas por vía intratesticular otras especies de micobacterias: M. tuberculosis, M. bovis, M. avium, M. kansasii, M. phlei, M. fortuitum, M. smegmatis y una micobacteria escotocromógena y otra no cromógena, (según la clasificación de Runyon). Produciéndose una inflamación granulomatosa localizada o generalizada a todo el órgano (testículo) o bien, hubo la formación de un absceso.”<sup>(32)</sup>*

VIA INTRAVENOSA: Después de 8 a 12 semanas de haber realizado la inoculación de 0.20 ml de la suspensión por vía intravenosa se observaron lesiones en las patas, cola, testículos y hocico, siendo idénticas a las que se presentan en la inoculación de la almohadilla plantar.

Hay edema subcutáneo que da a los ratones un aspecto inflado característico (en bola) descrito por los autores australianos (MacCallum et al en 1948). En los cortes histológicos de las lesiones que aparecieron en las patas, se demostró necrosis y la presencia de gran cantidad de BAAR.<sup>(32)</sup>

En la autopsia, el hígado y riñón pueden tener escasos BAAR, pero sin cambios histopatológicos en éstos órganos. En el tejido pulmonar se encuentran zonas de necrosis de coagulación bien delimitadas, que contienen gran cantidad de BAAR, con ausencia de reacción inflamatoria. En otras zonas hubo focos de células epitelioides, rodeados de un infiltrado de tipo linfoplasmocitario, teniendo cantidades variables de BAAR, éstos focos casi siempre son perivasculares; pero carecen de necrosis.<sup>(32)</sup>

Las inoculaciones realizadas en la almohadilla plantar del HAMSTER, presentan las mismas características observadas en la rata y el ratón. La inoculación intravenosa del COBAYO y del POLLO, después de un lapso de 2 meses de observación no hubo ninguna modificación.<sup>(32)</sup>

---

En cuanto al empleo del PPD, éste no es de utilidad en el diagnóstico, debido a que las micobacterias atípicas se encuentran relacionadas antigénicamente con *M. tuberculosis* y dan reacción cruzada. <sup>(23,24,33,34,35)</sup>

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), para ésta micobacteria es de poca utilidad práctica, por la dificultad para conseguir los "Primers" especie específicos.

Actualmente en Australia se encuentra en fase de experimentación una técnica de separación inmunomagnética y PCR para la detección de *M. ulcerans* en muestras ambientales (Agua, suelo, y vegetales). <sup>(34)</sup>

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:**

La Micobacteriosis cutánea ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans*, debe diferenciarse de otras dermatosis que presenten nódulos o úlceras. Lavalle y Novales consideran que debe diferenciarse en primer lugar de la tuberculosis nodular profunda en sus dos variedades clínicas (eritema indurado de Bazin o de tipo Hutchinson); sífilis terciaria, leishmaniasis; micosis profundas como esporotricosis. Incluso de las úlceras del complejo vascular cutáneo de pierna. <sup>(41)</sup>

### **TRATAMIENTO:**

Hasta el momento actual no se dispone de un tratamiento ideal (100% efectivo) para la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa; se han ensayado numerosos medicamentos a lo largo de 50 años que tiene la descripción princeps de la enfermedad, por MacCallum. <sup>(1)</sup> Este autor en 1948, estudió seis pacientes, cinco de ellos se trataron con medidas locales como: helioterapia y diatermia, limpieza quirúrgica y colocación de injertos, cuatro de ellos curaron y dos murieron. (se ignora la causa)

---

En cuanto al empleo del PPD, éste no es de utilidad en el diagnóstico, debido a que las micobacterias atípicas se encuentran relacionadas antigénicamente con *M. tuberculosis* y dan reacción cruzada. <sup>(23,24,33,34,35)</sup>

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), para ésta micobacteria es de poca utilidad práctica, por la dificultad para conseguir los “Primers” especie específicos. Actualmente en Australia se encuentra en fase de experimentación una técnica de separación inmunomagnética y PCR para la detección de *M. ulcerans* en muestras ambientales (Agua, suelo, y vegetales). <sup>(34)</sup>

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:**

La Micobacteriosis cutánea ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans*, debe diferenciarse de otras dermatosis que presenten nódulos o úlceras. Lavalle y Novales consideran que debe diferenciarse en primer lugar de la tuberculosis nodular profunda en sus dos variedades clínicas (eritema indurado de Bazin o de tipo Hutchinson); sífilis terciaria, leishmaniasis; micosis profundas como esporotricosis. Incluso de las úlceras del complejo vascular cutáneo de pierna. <sup>(41)</sup>

### **TRATAMIENTO:**

Hasta el momento actual no se dispone de un tratamiento ideal (100% efectivo) para la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa; se han ensayado numerosos medicamentos a lo largo de 50 años que tiene la descripción princeps de la enfermedad, por MacCallum. <sup>(1)</sup> Este autor en 1948, estudió seis pacientes, cinco de ellos se trataron con medidas locales como: helioterapia y diatermia, limpieza quirúrgica y colocación de injertos, cuatro de ellos curaron y dos murieron. (se ignora la causa)

---

En cuanto al empleo del PPD, éste no es de utilidad en el diagnóstico, debido a que las micobacterias atípicas se encuentran relacionadas antigénicamente con *M. tuberculosis* y dan reacción cruzada. <sup>(23,24,33,34,35)</sup>

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), para ésta micobacteria es de poca utilidad práctica, por la dificultad para conseguir los "Primers" especie específicos. Actualmente en Australia se encuentra en fase de experimentación una técnica de separación inmunomagnética y PCR para la detección de *M. ulcerans* en muestras ambientales (Agua, suelo, y vegetales). <sup>(34)</sup>

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:**

La Micobacteriosis cutánea ulcerosa por *Mycobacterium ulcerans*, debe diferenciarse de otras dermatosis que presenten nódulos o úlceras. Lavalle y Novales consideran que debe diferenciarse en primer lugar de la tuberculosis nodular profunda en sus dos variedades clínicas (eritema indurado de Bazin o de tipo Hutchinson); sífilis terciaria, leishmaniasis; micosis profundas como esporotricosis. Incluso de las úlceras del complejo vascular cutáneo de pierna. <sup>(41)</sup>

### **TRATAMIENTO:**

Hasta el momento actual no se dispone de un tratamiento ideal (100% efectivo) para la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa; se han ensayado numerosos medicamentos a lo largo de 50 años que tiene la descripción princeps de la enfermedad, por MacCallum. <sup>(1)</sup> Este autor en 1948, estudió seis pacientes, cinco de ellos se trataron con medidas locales como: helioterapia y diatermia, limpieza quirúrgica y colocación de injertos, cuatro de ellos curaron y dos murieron. (se ignora la causa)

---

En 1951 Meleney y Johnson <sup>(4)</sup> trataron en Estados Unidos, a un paciente que provenía del Congo Belga, le realizaron la remoción quirúrgica del tejido necrótico con colocación de injertos, manteniendo la zona afectada a una temperatura igual o por encima de 40°C, se obtuvo la curación del enfermo; y consideraron los autores que dicho tratamiento era el de elección.

Lavalle <sup>(5,6,7)</sup> en 1953 utilizó en México por primera vez y a sugerencia del Profr. Latapí, la Diaminodifenilsulfona (DDS) a dosis de 200 mg/día durante 8 meses, combinada con terramicina oral y bacitracina tópica; se realizó la extirpación quirúrgica del tejido necrótico y aplicación de injertos, logrando la curación del paciente. En 1981 <sup>(8)</sup> éste mismo autor, empleó en otro enfermo la DDS asociada a trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX) con pobres resultados, hubo necesidad de cambiar a Rifampicina a dosis de 600mg/día; al mismo tiempo se realizó debridación quirúrgica del tejido necrótico y colocación de injertos, obteniéndose la curación del caso.

En 1965 Pattyn y Royackers <sup>(13)</sup> recomiendan después del tratamiento quirúrgico la utilización de estreptomina combinada con DDS para prevenir las recaídas. Pettit y Ress <sup>(14)</sup> en 1966, utilizaron en Asia el B663 (clofazimina 100-300 mg/día) en 4 pacientes con resultados satisfactorios. Pradinaud <sup>(9)</sup> en 1972 en la Guayana Francesa, preconizó el empleo de isoniazida sola en un caso, y en otros, utilizó la combinación de estreptomina e isoniazida y en otros más, sólo Rifampicina, concluyendo que éste último medicamento era el más efectivo para la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.

En 1973 Revill, Pike, Morrow y Ateng <sup>(17)</sup> en Uganda, hicieron un estudio de 106 pacientes, utilizando clofazimina en 13 enfermos, otro grupo de 21 enfermos recibió placebo, y otro grupo más de 72 pacientes, se manejó exclusivamente con excisión quirúrgica y aplicación de injertos, estos autores concluyen que la clofazimina sola no es útil en el tratamiento de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa; para ellos el manejo quirúrgico es el tratamiento de elección.

---

En 1974 Meyers, Shelly y Connor <sup>(39)</sup> en el Zaire, trataron 8 pacientes con la aplicación de calor local, utilizando un aparato termorregulador eléctrico (constituido por el regulador de la temperatura, teletermómetro y dos recipientes que contienen el agua caliente, además de un brazalete a través del cual circula el agua caliente), éste último es colocado en el área ulcerada para mantener la zona enferma a una temperatura de 40°C; obteniendo la resolución de las lesiones, sin haber recaídas (seguimiento a 22 meses), ellos postulan que el mecanismo de acción es por inhibición directa de la multiplicación de *M. ulcerans*.

En Africa, la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa por *M. ulcerans*, es considerada un problema de salud pública, el Grupo Buruli de Uganda, <sup>(15,16,17)</sup> en la década de los 70's, recomendó la extirpación quirúrgica de la lesión con colocación de injertos, como el mejor tratamiento.

En 1976 Olwasanmi, Solanke y Olurin <sup>(15)</sup> en Nigeria, estudiaron 24 casos del padecimiento, ellos utilizaron diferentes esquemas de tratamiento, los resultados fueron alentadores, siendo el más efectivo el aseo quirúrgico de la zona necrótica y aplicación de injertos de piel, en especial en las úlceras grandes; emplearon además la clofazimina sola o combinándola con estreptomycin; a otros pacientes les administraron trimetoprim con sulfametoxazol sólo o combinado con la clofazimina o la estreptomycin; en el tratamiento médico, estos autores consideran que el mejor resultado se obtuvo con TMP/SMX sólo.

En 1981 Ziefer, Connor y Gybson <sup>(18)</sup> trataron dos pacientes en el Oeste de Ghana, y concluyen que en la etapa pre-ulcerosa (nódulo) el mejor tratamiento es la excisión de la lesión con cierre directo, y en la etapa ulcerosa es la colocación de injertos. En 1984 en Zaria, Nigeria, Jacyk <sup>(37)</sup> utilizó TMP/SMX en un paciente con anemia de células falciformes y úlceras por *M. ulcerans*, obteniendo la curación del paciente.

En 1990 Muelder y Nourou <sup>(20)</sup> en el Distrito de Oinhi, Benin (Africa), trataron 28 pacientes quirúrgicamente, algunos de éstos enfermos también recibieron rifampicina o TMP/SMX; éstos autores dicen que no hay un tratamiento 100% efectivo para el manejo de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.

---

En 1992 Gentile, Mahaza, Rolland y cols. <sup>(40)</sup> en la Guayana Francesa, manejan un caso con cirugía y clofazimina, con buenos resultados. Por otra parte, en 1994 Darie y cols en Costa de Marfil, Africa, preconizaron que la estreptomicina es el antibiótico con el que se obtiene el mejor resultado. (citado por Josse)

En la República de Benin, Africa, desde hace muchos años la tribu Holi (Pueblo de Houedja) ha empleado tratamientos populares que consisten en cubrir la úlcera con una mezcla de jabón y cenizas de fresno, dejando esto durante tres días, y posteriormente la aplicación tópica de penicilina local (polvo), Guédénon y cols afirman que se obtiene la curación de la enfermedad con este tratamiento tradicional. <sup>(38)</sup>

En 1995 Josse, Guédénon, Darie, Portaels y Meyers <sup>(21)</sup> clasifican el manejo de la Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa en: 1.-Tratamiento médico, 2.-Tratamiento quirúrgico de las lesiones y 3.-Tratamiento quirúrgico de las secuelas.

Estos autores consideran que *M.ulcerans* es resistente a isoniazida, ethambutol, ácido paraaminosalicílico y etionamida; en cambio es sensible a rifampicina, estreptomicina y kanamicina.

Otros antibióticos que pueden ser utilizados son: TMP/SMX, minociclina, clindamicina; quinolonas en el adulto (ciprofloxacina y ofloxacina), macrólidos como claritromicina y azitromicina. Para el tratamiento de las secuelas incapacitantes (anquilosis) utilizan en un tercer tiempo quirúrgico la tenolisis, tenotomías y desinserciones músculo-tendinosas. <sup>(21)</sup>

Lavalle y Novales <sup>(41)</sup> opinan que la combinación de clofazimina 100-200 mg/día y rifampicina 300-600 mg/día durante 6 meses, ofrece buenos resultados.

Se considera conveniente que antes de prescribir los antifímicos y demás medicamentos empleados en el tratamiento de esta enfermedad, el paciente debe ser sometido a un monitoreo: control basal de pruebas de funcionamiento hepático, creatinina y biometría hemática completa, audiometría (si se usa estreptomicina), agudeza visual (si se usa

---

ethambutol) y ácido úrico (si se usa pirazinamida), siendo necesario hacer las determinaciones mensualmente. <sup>(42,43)</sup>

## MICOBACTERIOSIS CUTANEA ULCEROSA

por *Mycobacterium ulcerans*

Cuadro 1: Distribución de casos por año de presentación

| Fecha                 | 1953*          | 1981*           | 1982*                 | 1983*              | 1990*          | 1995**               | 1997**                  |
|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------------|--------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| <b>Nombre</b>         | SCE            | FHV             | RCA                   | LCM                | AFP            | MGT                  | EBR                     |
| <b>Sexo</b>           | M              | M               | M                     | M                  | M              | F                    | M                       |
| <b>Edad</b>           | 30             | 11              | 12                    | 15                 | 67             | 76                   | 23                      |
| <b>Origen</b>         | Apan, Hgo.     | Tepepa, Hidalgo | Tepeya-hualco, Puebla | Tlaxcala, Tlaxcala | Libres, Puebla | Tarimoro, Guanajuato | Chimal-huacán, Edo. Méx |
| <b>Ocupación</b>      | Campesino      | Escolar         | Escolar               | Carnicero          | Campesino      | Hogar                | Carnicero               |
| <b>Topografía</b>     | Mano Izq.      | Mano Der.       | MI Izq.               | Mano Izq.          | Mano der.      | M. Sup               | M. Sup                  |
| <b>Evolución</b>      | 2.5 años       | 2 meses         | 2 meses               | 3 meses            | 7 meses        | 11 años              | 2 años                  |
| <b>PPD</b>            | +              | +               | +                     | +                  | +              | -                    | +                       |
| <b>Lepromina</b>      | +              | +               | +                     | N/R                | N/R            | N/R                  | N/R                     |
| <b>Baciloscopia</b>   | +++            | +++             | +++                   | ++                 | +++            | +++                  | +                       |
| <b>Histopatología</b> | Necrosis BAAR  | Necrosis BAAR   | Necrosis BAAR         | Necrosis BAAR      | Necrosis BAAR  | Necrosis BAAR        | Necrosis BAAR           |
| <b>Cultivo</b>        | + 32° C        | + 32° C         | + 32° C               | N/R                | N/R            | + 33° C              | -                       |
| <b>Tratamiento</b>    | Cir / DDS      | Cir / Rif       | Cir/Clof              | Cir/Rif            | Cir/Rif        | Rifater              | Rifater Cir.            |
| <b>Resultados</b>     | Curado 8 meses | Curado 3 meses  | Curado 2 meses        | Abandonó           | Mejoría        | Mejoría abandonó     | Mejoría                 |

\* Estudiados por Lavalle

\*\* Casos CDP

Cir = cirugía

Rif = rifampicina

Clof = clofazimina

DDS = diaminodifenilsulfona

---

## **CASOS CLINICOS**

### **CASO CLINICO N° 1:**

#### **FICHA DE IDENTIFICACION:**

MGT, paciente del sexo femenino de 76 años de edad, originaria y residente de la Esperanza, municipio de Tarimoro, Guanajuato. Fecha de estudio: 18 de Diciembre de 1995. Centro Dermatológico Pascua (C D P).

#### **TOPOGRAFIA:**

Dermatosis diseminada a extremidades superiores e inferiores. En las superiores se observa en el miembro superior izquierdo en la región del codo y cara externa de antebrazo en su tercio medio. En el miembro superior derecho afecta dorso de mano. En los inferiores se advierte en las caras anteriores de muslos en su tercio inferior; así como rodilla y pierna derechas, en esta última en el tercio superior de cara anterolateral interna, cara anterior de tercio medio y en la pierna izquierda en el tercio medio de la cara posterior. Predomina en pierna derecha. Es bilateral y asimétrica.

#### **MORFOLOGIA:**

Dermatosis de aspecto polimorfo constituida por nódulos, gomas, úlceras y cicatrices. Los nódulos se encuentran en número aproximado de 8 a 10, de tamaño que varía entre 2 a 4 cms, redondos u ovalados, rojo violáceos, de consistencia dura, no dolorosos a la palpación. Algunos de ellos están ulcerados en la parte central dando lugar a la formación de gomas que drenan un material serosanguinolento. Las úlceras son en número de siete, de tamaño que varía entre 1 y 10 cms, la mayor de ellas es de forma oval, como en sacabocado, con fondo necrótico, sucio, cubierto por secreción

---

purulenta, de bordes precisos, despegados, que permiten la introducción de la punta de la pinza. La piel que rodea a las úlceras muestra una coloración eritematoviolácea.

Las cicatrices son en número de tres, circulares, de un centímetro de diámetro, de color café oscuro, en donde la piel se observa atrófica y finamente plegada. Se advierte además, aumento de volumen de la rodilla derecha y eritema de la piel que la cubre. Es de evolución crónica y asintomática.

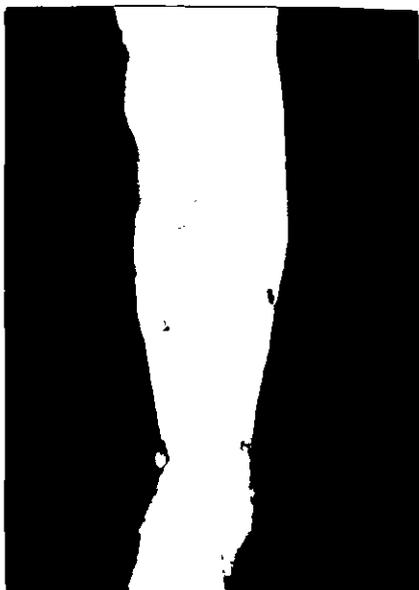


Foto 1  
MCU ulceración en tercio medio  
de cara anterior de pierna.



Foto 2  
MCU acercamiento de la anterior,  
úlcera con bordes necróticos y  
abundante secreción purulenta.

---

### **RESTO DE PIEL Y ANEXOS:**

De acuerdo a la edad de la paciente.

### **INTERROGATORIO:**

Padecimiento de 11 años de evolución, que se inició en las piernas, con la presencia de "bolitas rojas" a veces dolorosas, curando espontáneamente algunas de las lesiones y saliendo nuevas. El padecimiento ha evolucionado por brotes.

Desde hace un año las lesiones empezaron a presentarse en los brazos y tiene tres meses que se han empezado a ulcerar dando lugar a la formación de úlceras profundas y extensas, drenando sangre y pus. Algunas de las úlceras han cicatrizado espontáneamente.

Tratamientos anteriores: Remedios caseros.

### **DIAGNOSTICO INICIAL:**

Tuberculosis nodular profunda (Eritema indurado de tipo Hutchinson) versus Sarcoma.

### **ESTUDIO MEDICO GENERAL:**

#### **Antecedentes Personales no Patológicos:**

Originaria y residente de la Esperanza, municipio de Tarimoro Guanajuato; analfabeta, alcoholismo y tabaquismo negados. Se dedica al hogar y en ocasiones a las labores del campo.

#### **Antecedentes Personales Patológicos:**

Sin importancia para el padecimiento actual.

Interrogatorio por aparatos y sistemas: Sin datos patológicos.

Exploración física:

Presión arterial= 140/100 mmHg

Frecuencia cardiaca =76 por minuto.

Frecuencia respiratoria = 15 por minuto.

Peso= 40Kgs.

---

Exploración física por aparatos y sistemas sin datos patológicos, excepto los descritos en el padecimiento actual.

**EXAMENES COMPLEMENTARIOS:**

Biometría hemática:

Leuc = 14900    Linf = 16%    Segm = 83%    Hb = 14.4 gs%    Hto = 43%

VSG = 25 mm/hora

Química sanguínea, pruebas de función hepática y plaquetas dentro de límites normales.

Telerradiografía de tórax normal.

**ESTUDIO HISTOPATOLOGICO:**

Se tomaron dos biopsias, una de la úlcera situada en el codo izquierdo y otra de un nódulo de muslo izquierdo. Se fijaron en formol al 10%, fueron procesadas por parafina y los cortes se tiñeron con Hematoxilina-Eosina y Fite-Faraco modificado.

El estudio histológico demostró una epidermis atrófica con hiperqueratosis y áreas de ulceración.

La dermis superficial que corresponde a la zona ulcerada, tiene restos celulares y depósitos de fibrina. En el resto del corte se observa intenso edema, vasos muy dilatados, discretos infiltrados de linfocitos perivascuales, numerosos fibroblastos estelares. En dermis profunda e hipodermis hay amplias áreas de necrosis, algunos focos de polimorfonucleares y extravasación de glóbulos rojos.

La tinción de Fite-Faraco modificada mostró en las áreas de necrosis numerosos bacilos ácido alcohol resistentes, bien teñidos, íntegros, dispuestos en "globias". Presencia de polimorfonucleares en la dermis profunda e hipodermis.



Foto 3  
MCU amplias áreas de necrosis en la hipodermis (H-E 4X)



Foto 4  
MCU áreas de necrosis con focos pequeños de polimorfonucleares. (H E 10 X)

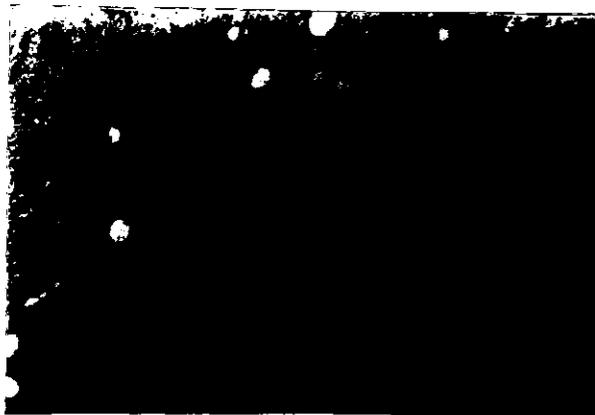


Foto 5  
MCU numerosos BAAR en las áreas de necrosis. (Fite- Faraco modificado 10 X)



Foto 6  
MCU numerosos BAAR- en las áreas de necrosis (Fite – Faraco modificado 20 X)

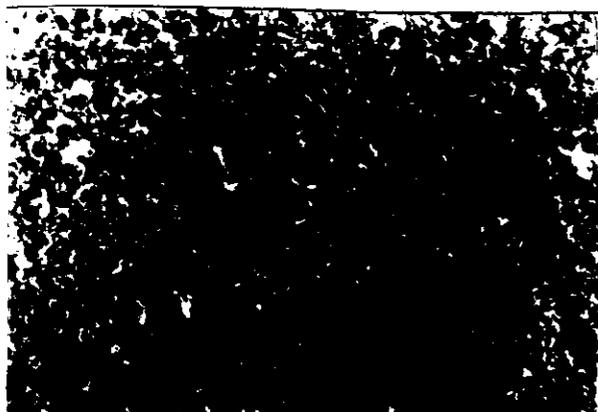


Foto 7  
MCU numerosos BAAR- en las áreas de necrosis (Fite – Faraco modificado 40 X)

---

### **DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:**

Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.

### **EXAMEN BACTERIOLOGICO:**

Se efectuó en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Juárez de México (SSA); por el QFB Misael González.

17-I-96:

Frotis con tinción de Ziehl-Neelsen, de la secreción purulenta de las úlceras: encontrando abundantes bacilos ácido alcohol resistentes, agrupados.

Se intentó el cultivo sin obtener crecimiento.

PPD (5 UT) negativo.

### **DIAGNOSTICO:**

Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.

### **TRATAMIENTO:**

Inició su tratamiento el 17-I-96 con:

Rifater (cada cápsula contiene: Rifampicina 150 mgs, Isoniazida 75 mgs y Pirazinamida 400 mgs) 4 cápsulas x día x un mes.

Hidroterapia de las zonas enfermas en agua lo más caliente que la paciente tolere, durante 30 minutos dos veces al día.

Curación diaria consistente en fomentos con sulfato de cobre en agua al 1:1000, tratando de retirar la secreción purulenta y los pequeños fragmentos de tejido necrótico, y una vez a la semana asitía al servicio de curaciones del Centro Dermatológico Pascua, en donde se le hacía limpieza quirúrgica de las lesiones.

### **EVOLUCION:**

19-II-96:

Al primer mes de tratamiento con rifampicina, isoniazida y pirazinamida (Rifater), se observó franca mejoría clínica de las úlceras, habiendo tejido de granulación (úlceras mayor)

y en las menores se observó que están menos profundas. Los bordes de las úlceras ya no se encuentran despegados, pues no permitieron la introducción de las pinzas.

Se advierte mal estado general, astenia y adinamia. A la exploración física observamos ictericia conjuntival y tinte amarillento de la mucosa sublingual.

A la palpación del abdomen encontramos hepatomegalia de 2 x 3 x 3 cms debajo del reborde costal y dolor a la palpación de dicha área.

El control de pruebas de funcionamiento hepático reveló:

Valores normales:

Bil. dir. = 1.7 mg%

Bil. dir. = 0.25 mg%

Bil. ind. = 1.4 mg%

Bil. ind. = 0.75 mg%

Bil. tot. = 3.1 mg%

Bil. tot. = 1.0 mg%

TGP = 53 U/ml

TGP = 9-36 U/ml

TGO = 81 U/ml

TGO = 9-31 U/ml

Debido al cuadro de ictericia que presenta la paciente consideramos que fue una hepatitis medicamentosa, se decide suspender Rifater (pensamos que la rifampicina fue la causante).

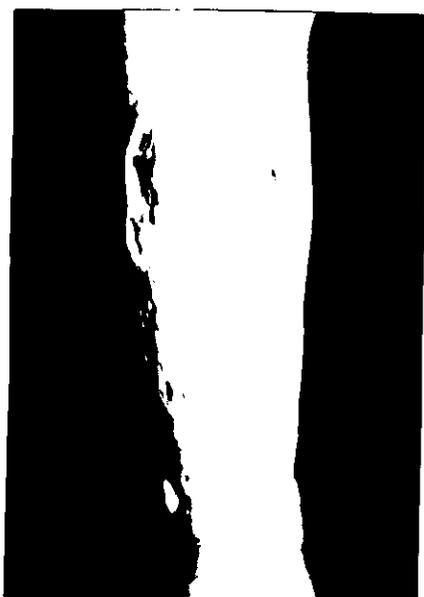


Foto 8  
MCU al mes de tratamiento, observamos que hay tejido de granulación y disminución de la secreción purulenta



Foto 9  
MCU numerosos BAAR en las áreas de necrosis. (Fite-Faraco modificado inmersión)

---

28-II-96:

El control de las pruebas de funcionamiento hepático reveló:

Bil. dir. = 0.4 mg%

Bil. ind. = 0.8 mg%

Bil. tot. = 1.2 mg%

TGP = 34 U/ml

TGO = 67 U/ml

Debido al problema hepático que presenta la paciente, se consulta en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en donde aconseja el Dr. Zada suspender la rifampicina y continuar sólo con etambutol y estreptomina.

29-II-96:

Se continúa el tratamiento con: etambutol 600 mgs x día (15 mgs/Kg/día) y estreptomina 1 gr IM x día x 15 dosis y después con 1 gr IM cada tercer día (15 dosis).

08-III-96

La paciente presenta buen estado general, mejoría franca de la ictericia y de la hepatomegalia, en las úlceras hay disminución de la secreción purulenta y formación de tejido de granulación. Se observa cicatrización en las úlceras más pequeñas.

Se continúa el mismo esquema de tratamiento.

17-IV-96

Buen estado general, las úlceras más pequeñas han cicatrizado completamente; las mayores (2-3 cms) presentan tejido de granulación, no hay secreción purulenta. Cabe mencionar que otros nódulos que ya existían se abrieron dando lugar a la formación de nuevas úlceras.

Se completan 30 dosis de estreptomina (30 grs en total) por lo que se suspende. Continúa con etambutol 600 mg x día y se agrega isoniazida 10 mg x Kg x día (400 mg x día).

---

Mayo-96:

Los familiares de la paciente nos informan que doña Micaela había sido llevada a la Esperanza, Tarimoro, Guanajuato, habiendo suspendido el tratamiento.

Noviembre-97:

Tuvimos oportunidad de ir a visitar a la paciente en la Esperanza, y los familiares comentaron que estaba siendo consultada por el médico del Centro de Salud, de la Esperanza, Tarimoro, Guanajuato; donde se le hacían curaciones tres veces a la semana y le realizaron una biopsia que fue interpretada por un histopatólogo en Celaya, Guanajuato; habiendo sido diagnosticada como Lepra Tuberculoide (este resultado fue dado por escrito a los familiares de la paciente por el médico tratante); se le inició tratamiento con rifampicina 1200 mg al mes y diaminodifenilsufona 100 mg x día.

A la exploración física se encuentra paciente encamada, consciente, desorientada en tiempo y espacio, con palidez de piel y tegumentos, con anquilosis de miembros inferiores e incapacidad para deambular. Con presencia de escasas úlceras de 1 cm de diámetro.

Se le realizó extirpación de tejido necrótico de las úlceras, fue colocado en tubos de ensayo con agua destilada, se le envió a la Dra Ruth Parra (Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS) quien realizó frotis de ese material, se tiñó con Ziehl-Neelsen, quien nos informó que observó abundantes bacilos ácido alcohol resistentes. No se realizó cultivo de esta muestra por no contar con una estufa disponible para incubar a 33°C.

Hemos tratado en varias ocasiones de comunicarnos telefónicamente con los familiares de doña Micaela sin lograrlo, por lo cual ignoramos el estado en que se encuentra.

---

## **CASO CLINICO N° 2:**

### **FICHA DE IDENTIFICACION:**

EBR, paciente del sexo masculino de 23 años de edad, originario de México, D.F., desde hace 3 años radica en Chimalhuacán, Estado de México. Ocupación tablajero. Fecha de estudio: Noviembre de 1997. Centro Dermatológico Pascua (C D P).

### **TOPOGRAFIA:**

Dermatosis diseminada a miembro superior derecho y miembros inferiores. Del miembro superior derecho afecta tercio inferior en cara antero-interna del brazo, región del codo, antebrazo en todas sus caras y dorso de mano. En los miembros inferiores se presenta en tercio medio e inferior de regiones pretibiales, así como tercio medio e inferior de la cara posterior de pierna izquierda. Predomina en el miembro superior derecho. Es bilateral y asimétrica.

### **MORFOLOGIA:**

Es una dermatosis de aspecto polimorfo, constituida por nódulos, gomas, atrofia, úlceras, costras y cicatrices. Los nódulos se encuentran en número de cuatro, aislados, de tamaño que varía entre 1-2 cms, rojo violáceos, consistencia dura, no dolorosos a la palpación y adheridos a planos profundos. Las úlceras son en número de diez, de tamaño que varía entre 1-5 cms de diámetro, circulares u ovals, la mayoría de ellas como en sacabocado, de fondo necrótico, sucio, cubierto por costras melicéricas y con secreción purulenta, bordes rojo-violáceos, despegados; permiten la introducción de la pinza.

Hay una úlcera de mayor tamaño, de forma oval, que mide 15 x 2.5 cms, cubierta parcialmente por costras melicéricas, la que rodea a un tejido fibroso, correspondiente al injerto que le fue aplicado en Agosto de 1997. Algunas úlceras se comunican entre sí, estando cubiertas por "puentes" de piel aparentemente sana. Las cicatrices son en número

---

de seis, varían en tamaño de 1-3 cms, son planas y atróficas. Faltan los dedos de la mano derecha, con excepción del pulgar, así como la mitad de la región del metacarpo. Es de evolución crónica y asintomática.



Foto 10  
MCU ulceración cubierta parcialmente  
por costras melicéricas.

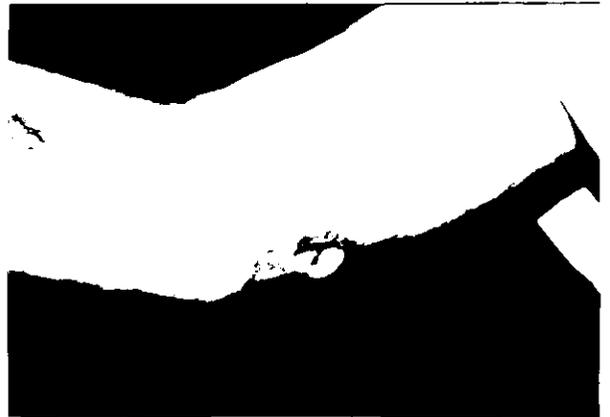


Foto 11  
MCU úlcera en sacabocado en cara  
interna del brazo, borde necrótico.



Foto 12  
MCU nódulos y gomas en miembros  
inferiores.

---

### **RESTO DE PIEL Y ANEXOS:**

Sin datos de importancia para el padecimiento actual.

### **INTERROGATORIO:**

Padecimiento de dos años de evolución, que inició en Enero de 1996, después de haberse “picado” la palma de la mano derecha con una astilla de hueso de caballo, 15 días después salió un “granito” que ocasionó “enrojecimiento e hinchazón” de la palma, se extendió rápidamente al resto de la mano, y poco después al antebrazo del mismo lado. En la palma de la mano presentó una zona de necrosis; consultó con médico particular quien extirpó el área necrótica, fue derivado por éste médico al Centro de Salud de Tacuba, donde le practicaban curaciones diarias (se ignora en que consistía la curación), a su vez le hicieron debridaciones en el dorso de mano y antebrazo, por continuar con “hinchazón e infección”. En Abril del mismo año, fue enviado al Instituto Nacional de Ortopedia (INO), en donde le realizaban aseo quirúrgico de las lesiones y finalmente amputación de cuatro dedos de la mano y de la región del metacarpo, con excepción del pulgar.

En Mayo de 1996, fue consultado por médico particular en Huajuapán de León, Oaxaca, quien le extirpó dos zonas “necróticas” (codo y muñón) y le aplicó “injertos.” A pesar de los tratamientos utilizados el padecimiento continuó su curso, saliendo nuevas lesiones.

En Junio de 1997, acudió al Hospital General de México al servicio de Dermatología, donde sólo se le practicaron curaciones una vez a la semana. En Agosto de 1997 se internó en el Hospital de Balbuena, donde le realizaron aseo quirúrgico y colocación de injertos, curaciones durante cuatro meses. En Noviembre de 1997, fue derivado al Centro Dermatológico Pascua, donde se reinició su estudio.

### **DIAGNOSTICO INICIAL:**

Tuberculosis ulcerosa Vs Esporotricosis.

---

## **ESTUDIO MEDICO GENERAL:**

### **Antecedentes Personales No Patológicos:**

Originario de México, D.F., residente de Chimalhuacán, Estado de México, estudió secundaria y ha trabajado como tablero durante tres años (hasta el momento del accidente), cortando carne y huesos de caballo, así como de vaca. Alcoholismo y Tabaquismo ocasional.

### **Antecedentes Personales Patológicos:**

Sin importancia para el padecimiento actual.

Interrogatorio por aparatos y sistemas: Sin datos patológicos.

### **Exploración física:**

Presión Arterial = 120/70 mmHg.

Talla = 1.66 mts.

Frecuencia cardíaca = 74 por minuto.

Frecuencia respiratoria = 14 por minuto.

Peso = 72 kgs.

A la exploración física por aparatos y sistemas sin datos patológicos, excepto los descritos en el padecimiento actual.

## **EXAMENES COMPLEMENTARIOS:**

### **Biometría hemática:**

Leuc = 8800    Linf = 31%    Segm = 69%    Hb = 11.5 gs%    Hto = 37%

VSG = 12 mm/hora

Química sanguínea, pruebas de función hepática y examen general de orina sin datos patológicos.

Telerradiografía de tórax normal.

---

### **ESTUDIO HISTOPATOLOGICO:**

Se tomaron diversos fragmentos de tejido necrótico del borde de las úlceras del antebrazo y de las piernas, se fijaron en formol al 10%, fueron procesados por parafina, y los cortes se tiñeron con Hematoxilina-Eosina y Fite-Faraco modificado.

Las alteraciones microscópicas fueron similares en los cuatro fragmentos estudiados. Observándose en la dermis reticular superficial alrededor de los vasos pequeños infiltrados linfocitarios. La dermis reticular profunda e hipodermis tienen amplias zonas de necrosis, hay vasos trombosados y en algunas áreas pequeños focos de polimorfonucleares. La tinción de Fite-Faraco modificada mostró numerosos bacilos ácido alcohol resistentes aislados y en grupos.

### **DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:**

Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.



Foto 13  
MCU aspecto microscópico en el que hay amplias áreas de necrosis que ocupan la hipodermis (H-E 4 X)



Foto 14  
MCU que muestra la hipodermis con necrosis y alrededor organización de algunos granulomas (H - E 10 X)



Foto 15  
MCU áreas de necrosis con focos  
pequeños de polimorfonucleares  
(H - E 20 X)



Foto 16  
MCU numerosos BAAR formando  
grandes masas.  
(Fite-Faraco modificado inmersión)

#### **EXAMEN BACTERIOLOGICO:**

Se efectuó en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Juárez de México (SSA) por el Q.F.B. Misael González.

Enero de 1998:

Baciloscopia de úlcera de pierna: dos muestras negativas.

Cultivo en medio de Lowenstein-Jensen: contaminado, no se logró reaislamiento.

PPD (5UT) = Normérgica. (9x9mm)

ELISA para Mycobacterium sp: positivo. (Esto quiere decir que hay anticuerpos antilipoarabinomana contra la pared celular para el género Mycobacterium).

#### **DIAGNOSTICO DEFINITIVO:**

Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa.

---

## **TRATAMIENTO:**

Inició su tratamiento el 11-XII-1997 con:

Rifater (cada cápsula contiene: Rifampicina 150 mg, Isoniazida 75 mg y Pirazinamida 300 mg) 4 cápsulas x día x 4 meses.

Levofloxacin 400 mg x día x 4 meses.

Hidroterapia de las zonas enfermas en agua lo más caliente que el paciente tolere, durante 30 minutos dos veces al día.

Curación diaria consistente en lavado con agua y jabón, limpiando la secreción y tratando de retirar las pequeñas áreas de tejido necrótico y aplicación de Rifamicina tópica y una vez por semana asiste al servicio de curaciones del Centro Dermatológico Pascua, en donde se le hace limpieza quirúrgica de las lesiones.

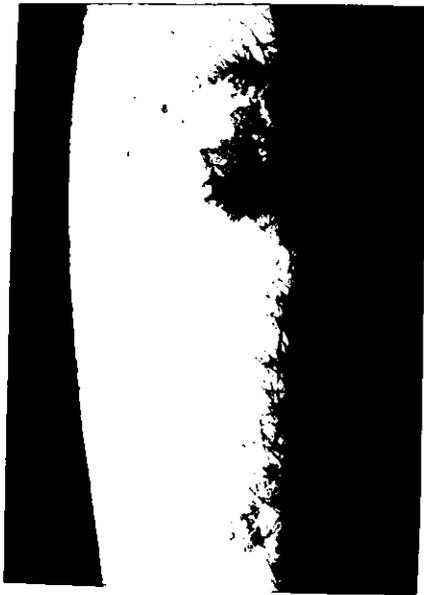


Foto 17  
MCU ulceraciones en pierna en vías de cicatrización al mes de tratamiento

## **EVOLUCION:**

10-II-98:

A los dos meses de tratamiento se observó franca mejoría de las lesiones cutáneas, las úlceras han reducido su tamaño y sus bordes se encuentran limpios, hay formación de tejido de granulación; casi ausencia de la secreción purulenta y del tejido necrótico.

---

A los dos meses de iniciado el tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y levofloxacin, se extirpó un nódulo de 2 cms de diámetro, que fue enviado al laboratorio de Dermatopatología para su estudio, encontrando cambios en la dermis reticular profunda e hipodermis con amplias zonas de necrosis. Hay áreas en donde se advierte la formación de granulomas con focos de células epitelioides rodeadas por linfocitos y en otras más se observan zonas de necrosis y pequeños focos de polimorfonucleares. La tinción de Fite-Faraco modificada mostró numerosísimos bacilos ácido alcohol resistentes, bien teñidos, íntegros, dispuestos en grandes "globias".

Continúa con el mismo tratamiento.



Foto 18  
MCU a los 2 meses de tratamiento, la úlcera ha reducido su tamaño y con el fondo limpio.

15-IV-98:

Se encuentra en condiciones similares a la consulta de Febrero por lo que se cambia al siguiente régimen terapéutico: rifampicina 600 mg x día, etambutol 1200 mg x día y estreptomycin 1 gr IM cada tercer día, 30 grs en total. Se continúa con el tratamiento tópico.

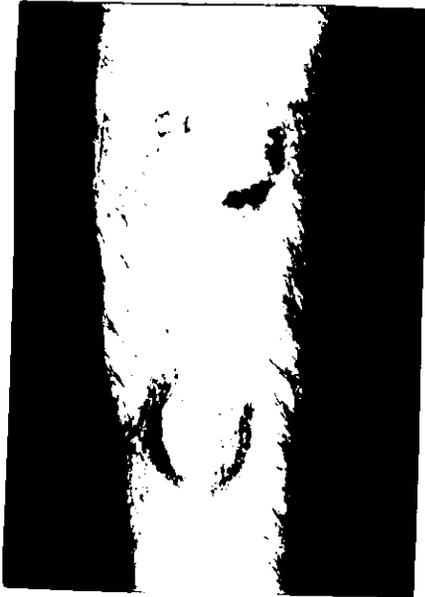


Foto 19  
MCU úlceras en pierna con  
cicatrización de la úlcera mayor a los 4  
meses de tratamiento.



Foto 20  
MCU cicatrización de las úlceras a los 4  
meses de tratamiento.

20-V-98:

La mejoría es importante, las úlceras han cicatrizado, quedando sólo pequeñas ulceraciones en la región del codo. Se hizo resección de algunos "puentes" cutáneos en el servicio de cirugía del Centro Dermatológico Pascua. Se envían fragmentos a Dermatopatología. Continúa con el mismo tratamiento.

---

## COMENTARIOS:

La Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa es un padecimiento poco frecuente en nuestro medio; pero en Africa constituye un problema de salud pública actualmente, porque se han estado describiendo nuevos casos.

La primera descripción de la enfermedad se realizó en 1948 por MacCallum en Australia, dos años más tarde se empezó a estudiar en Africa y en 1953 Lavallo comunica el primer caso en México y en el Continente Americano.

La Micobacteriosis Cutánea ulcerosa es causada por el *Mycobacterium ulcerans*, es una micobacteria que crece a una temperatura entre 32-33°C, es un bacilo ácido alcohol resistente, difiere del bacilo de la tuberculosis por presentar gránulos metacromáticos y por otra parte, es muy abundante en las zonas de necrosis en los tejidos, en donde se dispone formando acúmulos que parecen globias.

La enfermedad ha recibido diferentes nombres de acuerdo al lugar en donde ha sido descrita: Enfermedad de Bairnsdale (Australia), Ulcera Tora y de Kasongo (Zaire), Ulcera Mexicana (México), Ulcera de Buruli (Uganda), Ulcera Tropical (Malasia), Ulcera de Kumusi (Nueva Guinea). El padecimiento es propio de regiones tropicales y subtropicales, predominando en las márgenes de ríos y lagos.

La dermatosis afecta preferentemente los miembros inferiores y en segundo término los miembros superiores. El cuadro clínico es muy polimorfo observándose nódulos de 1-2 cms de diámetro, la piel que los cubre está rojo violácea. Las úlceras en general son poco numerosas, pueden llegar a medir hasta 10-15 cms, de bordes necróticos y socavados, que crecen lenta y progresivamente. El aspecto clínico varía de acuerdo con el momento de su evolución.

---

Los casos estudiados por Lavalle predominaron en gente joven (segunda década de la vida), de predominio en los hombres, siendo lesiones limitadas a uno de los miembros superiores, en todos los casos hubo una buena resolución al tratamiento.

En los casos estudiados por nosotros, se trató de una mujer de 76 años de edad, con una dermatosis diseminada a miembros superiores e inferiores y en el segundo caso un hombre de 23 años de edad, tabajero, también con una dermatosis diseminada y el antecedente de haber recibido un traumatismo con un hueso de caballo, dato similar al cuarto caso de los descritos por Lavalle.

El diagnóstico se establece con los datos clínicos e histológicos, en donde se encuentran zonas de necrosis con abundantes bacilos ácido alcohol resistentes. Los cultivos y la inoculación en animales de laboratorio en nuestro medio sin difíciles de realizar porque nos falta la infraestructura adecuada.

No hay un tratamiento 100% efectivo, se recomienda la terapéutica con antifímicos y la excisión de la lesión con cierre directo o bien, la colocación de injertos si la úlcera es grande. En nuestros casos fue el tratamiento utilizado, obteniendo mejoría lenta y en el último caso se tuvo que realizar una amputación, a pesar de los diversos tratamientos. Probablemente si se hubiera establecido un diagnóstico oportuno se hubiera evitado llegar a la mutilación (amputación de la mano derecha).

---

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- MacCallum. A new mycobacterial infection in man. Clinical aspects. *J Path Bact* 1948; LX: 93-101.
- 2.- Meyers WM, Connor DH et al. Distribution of Mycobacterium ulcerans infections in Zayre, including the report of new foci. *Ann Soc Belgue Med Trop* 1974; 54: 147-157.
- 3.-Van Oye et Ballion M. Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection a bacilles acido résistants en Afrique. *Ann Soc Belgue Med Trop* 1950; 30: 619-621.
- 4.- Meleney F and Johnson B. Supplementary report on the case of Chronic ulceration of the foot due to a new pathogenic Mycobacterium. *Int J Lepr* 1951; 330-333.
- 5.- Lavallo AP et al. Un caso de infección humana por Mycobacterium ulcerans en el Hemisferio occidental (Nota Previa). *Memorias VI Congreso Internacional Leprología, Madrid, Octubre 1953; 697-706.*
- 6.- Lavallo AP et al. Un caso de infección humana por Mycobacterium ulcerans en el Hemisferio Occidental. Nota Previa. *Int J Lepr* 1953; 21: 469-476.
- 7.- Lavallo AP et al. Infección humana por Mycobacterium ulcerans. *Dermatol Rev Mex* 1956; 1: 5-15.
- 8.- Lavallo P, Ovando F, Novales J et al. Micobacteriosis Cutánea Ulcerosa. *Dermatol Rev Mex* 1981; XXV: 325-347.
- 9.- Pradinaud R et Grosshans E Le problème des mycobactérioses cutanées en Guyane Francaise *Bull Soc Fr Derm Syph* 1972; 79: 684-686.

- 
- 10.- Connor DH and Lunn HF. Mycobacterium ulcerans infection (with comments on Pathogenesis). *Int J Lepr* 1965; 33: 698-709.
  - 11.- Connor DH, Lunn F et al Buruli Ulceration. A clinicopathologic study of 38 Ugandans with Mycobacterium ulcerans ulceration *Arch Path* 1966; 81: 183-199.
  - 12.- Clancey JK. Mycobacterial skin ulcer in Uganda: Description of a new Mycobacterium (Mycobacterium buruli) *J Path Bact* 1964; 83: 175-187.
  - 13.- Pattyn S et Royackers J Traitement de l'infection expérimentale de la souris par mycobacterium ulcerans et Mycobacterium balnei *Ann Soc Belgique Med Trop* 1965; 45:31-38.
  - 14.- Pettit JH, Marchete N and Ress RJ. Mycobacterium ulcerans infection. Clinical and Bacteriological study of the first cases recognized in south east Asia *Br J Dermatol* 1966; 78: 187-197.
  - 15.- Olwasanmi JO, Solanke TF, Olurin E et al. Mycobacterium ulcerans (Buruli) skin ulceration in Nigeria *Am J trop Med Hyg* 1976; 25: 122-125.
  - 16.- Bradley et al. Clinical features and treatment of Pre-ulcerative Buruli lesions (Mycobacterium ulcerans infection). Report II of the Uganda Buruli Group *Br Med J* 1970; 2: 390-393
  - 17.- Revill W, Pike MC, Morrow RH et al. A controlled trial of the treatment of Mycobacterium ulcerans infection with clofazimine *Lancet* 1973; 20: 873-877.
  - 18.- Ziefer A Connor DH and Gybson W. Micobacterium ulcerans. Infection of two patients in Liberia. *Int J Dermatol* 1981; Junio: 382-387.

- 
- 19.- Pismler M, Sponsler Tand Meyers W. Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J Inf dis* 1988; 157: 577-580.
- 20.- Muelder K and Nourou A. A Buruli Ulcer in Benin *Lancet* 1990; 336: 1109-1111.
- 21.- Josse R, Guedenon A, Darie H et al. Les infections cutanees a mycobacterium ulcerans: Ulceres de Buruli *Med Trop* 1995; 55: 363-373.
- 22.- Marston B, Diallo M, Horsburgh R et al. Emergency of Buruli ulcer disease in the Daloa region of Cote D'ivoire *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 219-224.
- 23.- Rook A. Tratado de Dermatología 4ª edición Tomo I: 869-877.
- 24.- Hautmann G and Lotti T. Atypical Mycobacterial infections of the skin. *Dermatologic clinics* 1994; 12: 657-668.
- 25.- Pattyn SR Bacteriologie et pathologie humaine et expérimentale des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belgue Med Trop* 1965; 2: 121-130.
- 26.- Meyers WM, Shelly W, Connor DH et al. Human *Mycobacterium ulcerans* infections developing at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg* 1974, 23: 919-923.
- 27.- Hofer M, Hirschel B, Kirshner P et al. Brief report: Disseminated osteomyelitis from *Mycobacterium ulcerans* after a snakebite. *N Engl J Med* 1993; 328: 1007-1009.
- 28.- Krieg R, Hockmeyer W and Connor DH. Toxin of *Mycobacterium ulcerans*. Productions and Effects in Guinea Pig Skin *Arch Dermatol* 1974; 110: 783-788.

- 
- 29.- Igo JD and Murthy DP. Mycobacterium ulcerans infections in Papua New Guinea: Correlation of clinical, histological and microbiologic features. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 391-392.
- 30.- Uganda Buruli group. BCG vaccination against Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer) *Lancet* 1969;111-115.
- 31.- Tsang A and Farber E. The primary isolation of Mycobacterium ulcerans *AJCP* 1973; 59: 688-692.
- 32.- Pattyn S, Boveroulle M, Gatti F et al. Etude des souches de Mycobacterium ulcerans isolées au Congo (Leopoldville) 1576-1599.
- 33.- Sánchez L, arenas R, Moncada D et al. Micobacteriosis por mycobacterium marinum. Comunicación del primer caso con lesiones esporotricoides en México *Dermatología Rev Mex* 1992; 36: 90-95.
- 34.- Roberts B and Hirst R. Immunomagnetic separation and PCR for detection of Mycobacterium ulcerans *J Clin Micr* 1997; 35: 2709-2711.
- 35.- Grange JM. Mycobacteria and the Skin *Int J Dermatol* 1982; 21: 497-503.
- 36.- Grange JM. Infection and disease due to the environmental mycobacteria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 179-182.
- 37.- Jacyk W. Ulceras por Mycobacterium ulcerans en un paciente con anemia de células falciformes. *Dermatol Rev Mex* 1978; 22:36-40
- 38.- Guedenon A, Zinsou C, Josse et al. Traditional treatment of Buruli Ulcer in Benin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 741-742.

- 
- 39.- Meyers WM, Shelly WM and Connor DH. Heat treatment of Mycobacterium ulcerans infections without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 924-929.
- 40.- Gentile L, Mahaza C, Rolland F et al. L'Ulcère cutané á Mycobacterium ulcerans. A propos d'une observation en provenance de Guyane Francaise. *Bull Soc Path Ex* 1992; 85: 212-214.
- 41.- Cañizares O. Clinical Tropical Dermatology. Lavalle P and Novales J. Other Mycobacteria. First edition 1975: 215-222.
- 42.- Van Scoy R and Wilkowske C. Antituberculous Agents. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 179-187.
- 43.- Bass J, Farer L, Hopewell P et al. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.