

Afectación pulmonar por *Mycobacterium chelonae*

Pulmonary disease caused by *Mycobacterium chelonae*

Osbel Díaz Luis,¹
Norma Fernández Olivera,¹
Manuel Díaz Toledo,¹
Tatiana Crespo Díaz,¹
Magali Lourdes Valdés Quintana¹

¹Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Las micobacterias ambientales son organismos ampliamente distribuidos en la naturaleza, pero las enfermedades producidas por estas son muy poco frecuentes. El *Mycobacterium chelonae* es una especie perteneciente al grupo de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido que produce enfermedad en la piel, los huesos y los tejidos blandos. La afectación pulmonar es la menos frecuente y generalmente se asocia a factores predisponentes. Su tratamiento resulta difícil por la alta resistencia a los antibióticos recomendados.

Objetivo: Describir dos casos de infección pulmonar infrecuente por *Mycobacterium chelonae*.

Presentación de los casos: Se presentan dos casos con diagnóstico de micobacteriosis ambiental por *Mycobacterium chelonae*, con afectación pulmonar. Pacientes con largos períodos febriles, tos, expectoración, falta de aire y deterioro de su estado nutricional. El caso uno, fue tratado por tuberculosis pulmonar y en ambos casos existen antecedentes de bronquiectasias. El diagnóstico se realizó por cultivo de esputo, apoyado en técnicas de imagen en ambos casos con lesiones fibrocavitarias en lóbulos superiores y bronquiectasias. Recibieron varios y prolongados esquemas de tratamiento, pero permanecen con cultivos positivos a *Mycobacterium chelonae*, mantienen síntomas respiratorios sobre todo el caso 1, con deterioro de su estado general y lesiones extensas y bilaterales.

Conclusiones: En los casos presentados, hubo fracaso en el tratamiento farmacológico recomendado en la actualidad, manteniendo cultivos de esputo positivos a *Mycobacterium chelonae*. Esto denota la complejidad de estos casos en su manejo farmacológico, con terapias prolongadas, agresivas y con pobres resultados.

Palabras clave: *Micobacteriosis*; tuberculosis pulmonar; *Mycobacterium chelonae*; cultivo de esputo; tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Environmental mycobacteria are organisms broadly distributed in nature, but the diseases they cause are very infrequent. *Mycobacterium chelonae* is a species from the group of non-pigmented rapidly-growing bacteria causing skin, bone and soft tissue diseases. Pulmonary disease is the least common, and is generally associated to predisposing factors. Its treatment is difficult, due to the high resistance to the antibiotics recommended.

Objective: Describe two cases of infrequent pulmonary infection by *Mycobacterium chelonae*.

Case presentation: Two cases are presented with a diagnosis of environmental mycobacterial pulmonary infection by *Mycobacterium chelonae*. Both patients had long febrile periods, coughing, expectoration, difficulty breathing and deterioration of their nutritional status. Case 1 was treated for pulmonary tuberculosis, and both had a history of bronchiectasis. Diagnosis was based on sputum culture supported by imaging techniques in the two cases with fibrocavitary lesions in upper lobes and bronchiectasis. Both patients have undergone several long treatment schemes, but their *Mycobacterium chelonae* cultures are still positive, and they maintain respiratory symptoms -particularly Case 1-, with deterioration of their overall health status and extensive bilateral lesions.

Conclusions: In the cases presented there was failure of the pharmacological treatment recommended at present, with sustained positive *Mycobacterium chelonae* sputum cultures. This denotes the complexity of these cases in their pharmacological management, with long, aggressive therapies leading to poor results.

Keywords: Mycobacterial infection, pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium chelonae*, sputum culture, pharmacological treatment

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias ambientales (MA) son aisladas de entornos naturales como el agua (incluida agua del grifo), el suelo, polvo, la leche, alimentos, pájaros y otros animales o asociados al hombre. Pueden habitar en superficies corporales y secreciones sin causar enfermedad, por lo que hasta la segunda mitad del siglo pasado su hallazgo se consideraba colonización o contaminación. El espectro de infecciones que pueden causar es muy amplio e incluye la piel, ganglios, articulaciones, pulmón, bacteriemia en pacientes con sida e infecciones nosocomiales.¹⁻³

A diferencia del *Mycobacterium* (M) tuberculosis, no hay evidencias que indiquen que exista el contagio persona-persona y hay notables diferencias geográficas en la prevalencia de las distintas especies de MA. Los principales factores que predisponen para estas infecciones son la patología pulmonar previa (30-52 %), anomalías anatómicas (*pectus excavatum*), fibrosis quística, enfermedades

cardiacas, gastrectomía y situaciones de inmunosupresión. También se han descrito brotes familiares asociados a mutaciones en el gen del receptor y del interferón. A pesar de lo anterior, en muchos casos no se encuentran factores de riesgo asociados a estas infecciones.^{1,4}

Se ha descrito un aumento importante en la incidencia de estas micobacterias en los últimos años, que se ha relacionado con los siguientes factores: 1) incremento en la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); 2) mejora de las técnicas de diagnóstico; 3) naturaleza de los microorganismos; 4) aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad; 5) descripción en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en infectados por el VIH.⁵⁻⁸

Las micobacterias de crecimiento rápido son saprófitas ambientales ampliamente distribuidas en la naturaleza y capaces de resistir ambientes de extrema dureza en cuanto a condiciones de temperatura y nutrición.³

El término *chelonae* hace referencia al género al que pertenece la tortuga marina (*Quelonia Corti cata*) en donde fue aislado en el pulmón por Bergey en 1923. Al aislarse por vez primera se incluyó en el complejo *M. fortuitum*. En 1972, mediante marcadores fenotípicos, se descubrieron dos subespecies: *M. chelonae chelonae* y *M. chelonae abscessus* que permitieron su separación de *M. fortuitum*. En 1992, Kusunoki et al, basándose en estudios taxonómicos y de hibridación de DNA realizados entre especies y subespecies del complejo *M. fortuitum*, propusieron la separación de *M. chelonae* y *abscessus* en dos especies bien diferenciadas.^{9,10} La separación del *M. chelonae* respecto a la subespecie *abscessus* se realiza bioquímicamente por la capacidad de esta última de no crecer ante la presencia de cloruro sódico al 5 %. A su vez, existe otro test bioquímico como es el uso de citrato como fuente de carbono que es positivo en *M. chelonae* y que constituye el test de elección para separar las dos subespecies.¹¹

M. chelonae es una micobacteria de crecimiento rápido, en la que se ha reportado mortalidad hasta en un 66 %, cuando se presenta infección pulmonar o diseminada.¹² La enfermedad en piel, huesos y tejidos blandos son las más importantes manifestaciones clínicas de infección por *M. chelonae*. La enfermedad diseminada solo ocurre en pacientes inmunodeprimidos y se presentan con lesiones características en piel. Algunos casos esporádicos de queratitis han sido reportados asociados a lentes de contacto, cirugía ocular particularmente LASIK, siendo *M. chelonae* el agente etiológico más frecuente. Es causa menos común de enfermedad pulmonar que *M. abscessus*, los síntomas y presentación radiográfica son similares a *M. abscessus* y *M. fortuitum*.⁸ La presentación clínica de enfermedad pulmonar es variable, si bien lo más habitual es que produzcan un cuadro similar al de la tuberculosis.³

El objetivo de este trabajo es describir dos casos de infección pulmonar infrecuente por *Mycobacterium chelonae*.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Paciente femenina de 71 años de edad, con antecedentes de bronquiectasias diagnosticada por tomografía axial computarizada (TAC) hace 9 años. Hace 4 años

comenzó a presentar cuadro febril prolongado acompañado de síntomas respiratorios dados por tos, expectoración verdosa, falta de aire asociado a un cuadro general dado por decaimiento, poco apetito y pérdida de peso de 10 libras aproximadamente. Se le realizó un esputo BAAR (bacilo ácido alcohol resistente) que informó como resultado: codificación 6 al directo, por lo que se notifica como un caso nuevo de tuberculosis (TB) pulmonar y cumple tratamiento completo según categoría I del Programa Nacional de Control de la TB (PNCT). Después de concluido, la paciente continuaba con cuadro de fiebre intermitente, decaimiento, tos productiva, se le realiza esputo BAAR que informa codificación 6 al directo y se considera un fracaso terapéutico, recibiendo esquema de retratamiento según categoría II del PNCT con discreta mejoría, pero continuaba con fiebre intermitente y tos productiva. Durante este período de tiempo no se logró obtener crecimiento de micobacterias y ante la persistencia de los síntomas, es remitida al Hospital Benéfico-Jurídico con la sospecha de TB multidrogorresistente (MDR).

Examen físico

Índice de masa corporal (IMC): 14,15 (desnutrición proteico-energética)

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular globalmente disminuido, ligera disminución de la expansividad torácica del lado derecho.

Complementarios

1. *Hematológicos*: Hemoglobina 118 g/l, hematocrito 0.38, leucocitos $10.7 \times 10^9/l$ (polimorfo nucleares) 075, linfocitos 0.23, monocitos 0.01 y eosinófilos 0.01), eritrosedimentación 50, TGP 8 mmol/l, TGO 18 mmol/l, GGT 23 mmol/l, Glicemia 4 mmol/l, creatinina 70.22 mmol/l, colesterol 5.9 mmol/l, ácido úrico 190 mmol/l, proteínas totales 82 g/l, prueba de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativo.

2. *Citúria*: Sangre (negativo), Urobilinógeno normal, Bilirrubina (+), Proteínas (negativo), Nitritos (negativo), Cetonas (negativo), Glucosa (negativo), pH 7, Densidad 1015.

3. *Microbiológicos*: Esputo bacteriológico: dos esputos del grupo 5 con microbiota normal.

Esputo BAAR (bacilo ácido alcohol resistente) al directo, tres esputos con codificación 0.

Cultivo del esputo: dos cultivos que informan: *Mycobacterium* ambiental del grupo IV, según clasificación de Runyon. Especie *chelonae*.

4. Prueba de la tuberculina (Mantoux) en 0 mm.

5. Radiografía frontal de tórax posteroanterior (fig 1a): Signos de enfisema pulmonar. Aumento del reticulado pulmonar bilateral. Cavitaciones residuales en el campo superior derecho y vértice. Bronquiectasias en segmentos lingulares, base izquierda y campo inferior derecho.

6. Tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón: Grandes cavidades en lóbulos superiores asociados a bronquiectasias cilíndricas y lesiones fibrosas

pleuroparenquimatosas. Reducción del volumen pulmonar izquierdo. Se evidencia empeoramiento en la TAC evolutiva.

Tratamiento: Una vez confirmado el diagnóstico de micobacteriosis ambiental por *M. chelonae* se comienza con la terapéutica. Inicialmente se emplearon tres fármacos: amikacina 500mg diario, vía oral, por dos meses y después tres veces por semana, azitromicina 500 mg diario y ciprofloxacino 250 mg cada 12 h. Al cuarto mes de tratamiento se informa resistencia a la azitromicina por lo que en adelante se continúa con amikacina y ciprofloxacino por ocho meses a las dosis señaladas con frecuencia de tres veces por semana.

Los dos últimos meses presentó fiebre de 38,5°C diaria, toma del estado general, falta de aire a los esfuerzos, pérdida de peso marcada. Se impone tratamiento con amikacina (500 mg) 1 bulbo diario intramuscular (IM), tetraciclina 250 mg cada 6 horas (h) y cotrimoxazol 960 mg cada 12 h por cuatro meses.

La paciente mantuvo síntomas respiratorios y fiebre, se le indicó un esputo BAAR que al directo fue de codificación 8 y el cultivo codificación 9, a *Mycobacterium* ambiental del grupo IV especie *chelonae*. Se decide ingreso nuevamente y se impone esquema de tratamiento con: tobramicina 100 mg diariamente, vía IM, ofloxacino 400 mg cada 12 h y claritromicina 250 mg cada 12 h, por dos meses y continuar después tres veces por semana hasta completar seis meses de tratamiento.

Evolución: La paciente mantiene fiebre de forma intermitente, decaimiento, tos productiva y continua con pérdida paulatina de peso. El esputo BAAR al cultivo codificación 3, a *Mycobacterium* ambiental del grupo IV, especie *chelonae*. La paciente no cumple requisitos para cirugía.

Caso 2

Paciente de 67 años de edad, sexo femenino con antecedentes de bronquiectasias desde hace 20 años. Hace 2 años comenzó con cuadro de tos frecuente y molesta, expectoración amarillenta y con estrías de sangre, dolor torácico en región infraclavicular, asociado a un cuadro general dado por decaimiento y poco apetito. Se consulta el caso en la comisión provincial de tuberculosis, donde se realiza el diagnóstico de TB pulmonar Bk negativo (exámenes directos del esputo cod. 0) y se notifica como un caso nuevo.

Examen físico

Aparato respiratorio: murmullo vesicular disminuido de forma global, estertores subcrepitantes en base pulmonar derecha.

Complementarios (indicados al ingreso)

1. Hematológicos: Hemoglobina 127 g/L, hematocrito 0.42, leucocitos 9.0×10^9 /l (polimorfonucleares 0.53, linfocitos 0.40, monocitos 0.02 y eosinófilos 0.05), eritrosedimentación 63mm/h, TGP 23 mmol/L, TGO 25 mmol/L, GGT 134 mmol/L, glicemia 4.5 mmol/L, creatinina 97.24 mm/l, prueba de VIH negativo.

2. Citoria: Sangre (negativo), urobilinógeno normal, bilirrubina (++) , proteínas (negativo), nitritos (negativo), cetonas (negativo), glucosa (negativo), pH 7,1 densidad 1024.

3. Microbiológicos: Esputo BAAR (bacilo ácido alcohol resistente) al directo, tres esputos con codificación 0. Cultivo del esputo: 3 cultivos (1988, 1905, 2009) con codificación 6, 8 y 9 respectivamente que informan: *Mycobacterium* ambiental del grupo IV, según clasificación de Runyon. Especie *chelonae*.

4. Mantoux: 4 mm. Radiografía frontal de tórax posteroanterior (fig 2a): Cavidad de paredes finas bien delimitada, en región infraclavicular derecha del lóbulo superior derecho. Infiltrados alveolares con tendencia nodular, proyectado en el campo superior del hilio derecho y lesiones fibrosas en campo medio. Pinzamiento de pleura mediastínica derecha y lesiones fibrosas en campos inferiores (lóbulo medio). Pleuritis basal izquierda.

5. TAC de pulmón: Cavitación de 46 mm en el segmento posterior del lóbulo superior derecho, de paredes medianamente gruesas que contacta con la cisura mayor con discretos signos de neumonitis perilesional. Bronquiectasias en lóbulo superior derecho y lóbulo medio para cardíacas con consolidación del espacio aéreo.

Tratamiento: Comenzó tratamiento específico antituberculoso con las drogas de primera línea según PNCT, categoría III. Dos semanas después de haber comenzado el tratamiento presentó reacciones adversas a las drogas dadas por lesiones en forma de rash cutáneo en abdomen, así como, náuseas y vómitos, por lo que ingresa en nuestro centro y se suspende el tratamiento, comprobándose posteriormente que fue provocada por la pirazinamida. Se le realizan diferentes complementarios y cuando mejora el cuadro, se incorpora tratamiento específico nuevamente sin pirazinamida.

En la segunda fase de tratamiento antituberculoso se reciben resultado de tres cultivos (1988, 1905, 2009) con codificación 6, 8 y 9 respectivamente que informan: *Mycobacterium* ambiental del grupo IV, según clasificación de Runyon. Especie *chelonae*. Se re-discute el caso como una *Mycobacteriosis* ambiental del grupo IV, a *Mycobacterium chelonae* y se comienza terapéutica con: amikacina 500 mg, IM, diario por dos meses, azitromicina 500 mg diario, ciprofloxacino 500 mg cada 12 h. Después de completar dos meses de tratamiento continuó con azitromicina y ciprofloxacina a las dosis señaladas anteriormente en régimen de dos veces por semana a completar un año de tratamiento.

Evolución: La paciente presentó mejoría del cuadro clínico, pero después de un año de tratamiento se recibe resultado de esputo BAAR con codificación 9 en el cultivo. La paciente presenta síntomas leves como tos y cuadro febril intermitente. Se está valorando posibilidad de tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

Son suficientes para el diagnóstico la presencia de 2 aislamientos en cualquier muestra, un aislamiento en muestra estéril (biopsia, líquido), en ausencia de *M. tuberculosis* o *M. bovis* y con evidencia clínica y radiológica de enfermedad no explicable por otra etiología. Los grados de afectación por micobacterias atípicas (MA) son: 1. Aislamiento casual. 2. Colonización transitoria. 3. Micobacteriosis

crónica o prolongada. 4. Micobacteriosis progresiva. 5. Micobacteriosis rápidamente progresiva. El antibiograma es sólo orientativo, ya que las micobacterias pueden ser resistentes a un medicamento exclusivamente *in vitro*. Por este motivo los tratamientos se basan en estudios previos, muchas veces no controlados y con series con escasos pacientes.¹³

Los resultados de este estudio coinciden con los de otros autores que plantean un predominio de mujeres con edades por encima de los 50 años y de no fumadores,¹⁴ (en los casos presentados fue en la sexta década de la vida), con síntomas respiratorios prolongados (tos). Como factores predisponentes destacan la existencia de enfermedad previa por micobacterias (tuberculosis principalmente), la coexistencia de infección por *M. avium complex*, la fibrosis quística y las enfermedades gastrointestinales y en un grupo de pacientes no se encuentran enfermedades predisponentes, los casos nuestros ambos presentaban bronquiectasias, diagnosticadas varios años antes de la enfermedad, cuya entidad también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de las MA. Los dos casos fueron inicialmente diagnosticados de tuberculosis pulmonar, y posteriormente con los resultados de los cultivos se comprueba que se trata de una MA, del grupo IV, especie *chelonae*. En la TAC se presentan bronquiectasias y nódulos, infiltrados intersticio alveolares o reticulonodulares en lóbulos superiores con afectación bilateral y cavitación,¹⁵ en los dos casos de nuestra presentación se identificaron en la TAC cavitaciones, bronquiectasias y lesiones fibrosas.

Estas micobacterias se caracterizan por su resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea y su sensibilidad a varios antibióticos habituales. Es sensible a la claritromicina, amikacina, tobramicina (más que amikacina), con menor frecuencia a imipenem y en algunos casos a quinolonas y doxiciclina. La afectación pulmonar por estas micobacterias requiere períodos largos de tratamiento entre 6 y 12 meses. El tratamiento es más dificultoso en esta especie y con peores resultados, al tener que emplear agentes parenterales, que son peor tolerados. En muchos casos para obtener la curación es preciso la resección quirúrgica si la afectación pulmonar es localizada.³

Conclusiones

En los casos presentados se observó alta resistencia a varios esquemas de tratamiento prolongados, los cuales presentaron mejoría transitoria, pero rápidamente se produjo resistencia a los fármacos y vuelven a largos períodos sintomáticos, con evolución a la cronicidad y provocando un deterioro progresivo. Se concluye que ante la presencia de una tuberculosis pulmonar con mala respuesta al tratamiento debemos sospechar una MA, ambas con un comportamiento clínico y radiológico similar, pero con evolución y pronóstico diferentes, especialmente esta especie que acabamos de presentar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catanzaro A, Daley CL, eds. Clinics in Chest Medicine. Lung Disease due to nontuberculous mycobacterial infections. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.

2. French AL, Benator DA, Gordin FM. Nontuberculous mycobacterial infections. *Med Clin North Am.* 1997;81:361-79.
3. Antuña AA, Gutiérrez JJ, García JM. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch. Bronconeumol.* 2005;41(4):206-19
4. Martínez E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:281-6.
5. Caminero JA, Medina MV, Rodríguez de Castro P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero JA, Fernández-Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica.* Cap. 83. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1389-419.
6. Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. En: eds. *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas.* París: UICTER; 2003. p. 370-90.
7. Glassroth J. Pulmonary disease due to Nontuberculous Mycobacteria. *Chest.* 2008;133:243-51
8. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *American Thoracic Society Documents.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 [citado 23 Jun 2013];175:367-16. Disponible en: <http://www.atsjournals.org>
9. Kusunoki S, Esaki T. Proposal of *Mycobacterium Peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. *Abscessus* (Kubica et al.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1992;42:240-5.
10. Yakrus MA, Hernández SM, Floyd MM, Sikes D, Butler WR, Metchock B. Comparison of methods for identification of *Mycobacterium Abscessus* and *M. chelonae* isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2001;39:4103-10.
11. Valdés F, Cid A. Micobacterias atípicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95(6):331-57.
12. Tanya E, Franco O, Zamboni DR, Chávez Nazari B, Rosas R. Reporte de un caso: Infección pulmonar por *Mycobacterium chelonae*. *Neumología y Cirugía de Tórax.* 2007;66(3):129-33.
13. Vidal R. Tuberculosis y micobacteriosis. En: Martín P, Ramos G, Sánchez J, ed. *Medicina Respiratoria.* Madrid: SEPAR; 2006. Sec VII Cap 51. p. 899-921.
14. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Resp. Dis.* 1993;147:1271-8.
15. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin. Chest Med.* 2002;23:623-32.

Recibido: 12 de enero de 2016.
Aprobado: 21 de marzo de 2016.

Osbel Díaz Luis. Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. La Habana, Cuba
Dirección electrónica: lumeywong@infomed.sld.cu