

LESIONES DE LOS TEJIDOS BLANDOS CAUSADAS POR MYCOBACTERIUM FORTUITUM- CHELONEI

PRESENTACION DE TRES CASOS

A. RESTREPO, B. JIMENEZ, L. CANO, M. ARANGO,
D. JARAMILLO, M. de RUIZ, G. CARDONA, E. LEIDERMAN

Se presentan tres pacientes con lesiones de los tejidos blandos, causadas por microorganismos ácido-alcohol resistentes, del complejo *M. fortuitum-chelonei*. Se señala el antecedente traumático, la cronicidad de la afección y las dificultades encontradas tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

INTRODUCCION

Son varias las enfermedades del hombre causadas por micobacterias no tuberculosas, anteriormente designadas como "atípicas", destacándose la enfermedad pulmonar, la linfadenitis y las infecciones de los tejidos blandos, de los huesos y de los tendones (1, 2). Estas micobacterias difieren del bacilo tuberculoso humano o bovino en varios aspectos, tales como la

rapidez de su crecimiento, la tolerancia a temperaturas más bajas o más altas que las del cuerpo humano, la producción de pigmentos y ciertas actividades bioquímicas (3,4).

Las infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo por micobacterias no tuberculosas, fueron descritas desde comienzos del siglo (5-7) pero han adquirido mayor importancia en los últimos años (8-12). Los agentes etiológicos regularmente aislados pertenecen al complejo *M. fortuitum-chelonei*, *M. marinum* y *M. ulcerans* (1, 2). El *M. fortuitum* fue caracterizado desde 1938 (6) y a él son atribuibles la mayoría de los abscesos localizados, resultantes de un trauma (8, 9, 11, 13-15).

El complejo *M. fortuitum-chelonei* se caracteriza por su crecimiento rápido (5-8 días) y por la habilidad para multiplicarse en medios simples y a temperaturas variadas (25-40°C). Las colonias son suaves o rugosas y carecen de pigmento. Dan una prueba de aril-sulfatasa fuertemente positiva; la toma del hierro y la reducción de los nitratos son positivos con *M. fortuitum*

Dras. Angela Restrepo, Beatriz E. Jiménez, Luz E. Cano, María Dolores Arango: Corporación de Investigaciones Biológicas, Hospital Pablo Tobón Uribe; Drs. Diego Jaramillo, María C. Restrepo de Ruiz: Sección de Dermatología y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Drs. Gonzalo Cardona, Eduardo Leiderman: Servicio de Ortopedia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Solicitud de separatas a la Dra. Restrepo.

pero negativas en el caso de *M. chelonae* (3, 4). Ambas especies son patógenas para el ratón (1). La mayoría de las cepas de estos microorganismos se muestran resistentes in vitro a las drogas anti-tuberculosas (1, 2, 8).

El *M. fortuitum* se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente, en el agua, el suelo y el polvo, no así el *M. chelonae*, cuyo habitat no ha sido definitivamente esclarecido (1, 16, 17).

En el presente informe se señalan las características esenciales de tres pacientes de cuyas lesiones se aislaron microorganismos del complejo *M. fortuitum-chelonae*.

MATERIAL Y METODOS

Se procesaron biopsias y/o exudados obtenidos de las lesiones. Las biopsias fueron homogenizadas previamente a su estudio, en mortero y con ayuda de unas pocas gotas de suero salino, ambos estériles. Salvo para el caso 1 cuyo diagnóstico se hizo solamente por cultivo, las restantes biopsias fueron examinadas microscópicamente con la coloración de Zielh-Neelsen (ZN), modificación de Kinyoun (3).

Tanto el exudado como el material homogenizado fueron sembrados directamente y previo tratamiento en NaOH 4% (3), en 8 tubos con medio de Lowenstein Jensen (LJ), para incubación tanto a 37°C como a 25°C. Una porción de la biopsia fue sembrada directamente en el medio líquido de Dubos, con incubación a 37°C por una semana, al final de la cual se procedió a su descontaminación con NaOH (4%) y a siembras en el medio LJ. Todos los cultivos fueron observados periódicamente por 4-6 semanas (3,4).

El estudio del caso 1 difirió del esquema anterior ya que los cultivos iniciales fueron realizados en medios micológicos,

Sabouraud y Sabhi (Bacteriological Baltimore Laboratory: BBL), desprovistos de antibióticos. La incubación se hizo a 37°C y 25°C.

Las colonias obtenidas fueron examinadas microscópicamente (ZN) para determinar su composición (bacilos ácido-alcohol resistentes). Al comprobarse *Mycobacterium* se procedió a determinar su pureza y a verificar, posteriormente, las pruebas siguientes: niacina, aril-sulfatasa, reducción de nitratos, crecimiento en NaCl 5%, toma del hierro, producción de pigmento bajo la acción de la luz y catalasa semicuantitativa (3,4).

Las pruebas de sensibilidad a las drogas de primera línea (PAS, isoniacida, estreptomycin, etambutol, rifampicina), fueron realizadas por el método de la difusión de discos en el medio de Middlebrook 7H10 (BBL), con incubación a 37°C en presencia de 5% de CO₂, de acuerdo a la técnica de Wayne (18).

Las cepas fueron remitidas a centros de referencia norteamericanos para confirmación de su clasificación y estudio de la sensibilidad a drogas complementarias (estudios realizados gentilmente en los Laboratorios del CDC, Atlanta y del VAH, Long Beach, California por los doctores L. Haley e I. Krasnow, respectivamente).

PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1

Paciente de 25 años de edad, sexo femenino, ama de casa, sin antecedentes patológicos de importancia. En octubre de 1978 sufrió un accidente automovilístico, presentando fracturas y luxación expuesta tibiotarsiana derecha, con gran contaminación de las heridas con tierra. Se hizo tratamiento inmediato con lavado, debridamiento e inmovilización, prescribiéndose antibióticos. Posteriormente desarrolló tromboflebitis, la cual fue controlada con warfarínicos. Seis semanas después del accidente se notó la presencia de varios abscesos

en el área peri-cicatrizal. Estos persistieron, aumentando en número durante los siguientes 8 meses. Se practicaron múltiples drenajes y se ensayaron variados tratamientos antibióticos (clindamicina, penicilina, ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, garamicina).

En marzo de 1979 fueron ordenados cultivos para hongos a partir del material obtenido por drenaje de un absceso cerrado y de biopsia de lesión aledaña. Estos permitieron el aislamiento de *M. fortuitum*. El tratamiento posterior incluyó rifampicina (600 mg/día/4 semanas) y amikacín (375 mg/8 horas/2 semanas). Aunque se obtuvo alguna mejoría, no fue posible erradicar el agente y en agosto de 1979 se practicó una nueva cirugía, con drenaje muy amplio, que probó ser curativa.

Caso N° 2

Paciente de 23 años, sexo masculino, estudiante, sin antecedentes de importancia. Un año antes de la consulta el paciente sufrió un trauma con astilla de madera en el dorso del pie derecho; la lesión cicatrizó normalmente. Cuatro meses más tarde, sin embargo, el paciente notó la aparición de una nodulación en la planta del mismo pie. Esta era endurecida, más o menos indolora pero le impedía la marcha. Al examen clínico se encontró un nódulo eritematoso de 2 x 2 cm con ulceración central y supuración serosanguinolenta persistente (Figura 1). Repetidos estudios microbiológicos dieron resultados negativos hasta que tres meses después de la consulta inicial (abril, 1980) se logró aislar *M. fortuitum*. Por cuatro meses consecutivos el paciente recibió rifampicina (600 mg/día) y etambutol (100 mg/día), sin resultados satisfactorios. Se prevee resección quirúrgica amplia.

Caso N° 3

Paciente de 21 años de edad, sexo femenino, estudiante. La historia revela consulta anterior por presencia de una mácula hiperpigmentada, pruriginosa, en tercio distal cara externa de pierna izquierda. El estudio anatomopatológico estableció el diagnóstico de amiloidosis macular. El tratamiento se hizo a base de infiltraciones locales con corticoides.

Dos meses después (agosto, 1980) de la última infiltración la paciente consultó de nuevo por la aparición de nódulos enrojecidos, los que eran coalescentes e hipertérmicos. Algunos estaban ulcerados (Figura 2). Se realizaron múltiples estudios histológicos y micológicos hasta que se decidió explorar la posibilidad de enfermedad por micobacterias.

Los estudios realizados en octubre de 1980 permitieron la observación microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes y al cultivo se aisló *M.*



Figura 1. Caso 2. Lesión en planta caracterizada por nodulación, eritema y exudación.



Figura 2. Caso 3. Nódulos enrojecidos, uno de ellos ulcerado, en pierna izquierda.

Tabla 1. Características de tres pacientes con lesiones de tejidos blandos causados por *Mycobacterium fortuitum-chelonei*.

Edad	Sexo	Localización lesión	Tiempo evolución (meses) antes del diagnóstico	Antecedentes traumáticos	Aspecto de la biopsia
25	F	Pierna derecha	4	Accidente automovilístico	Supurativa, no diagnóstica
	M	Pie derecho	8	Trauma con astilla	Supurativa, no diagnóstica
	M	Pie derecho	4	Infiltraciones locales	Supurativa, no diagnóstica

Tabla 2. Estudios microbiológicos de tres pacientes con lesiones causadas por *M. fortuitum-chelonei*.

Caso N°	Coloración Ziehl-Neelsen	Cultivos primarios		Prueba de							
		Tiempo de crecimiento (días)	Crecimiento 37°C	25°C	Pigmento	Niacina	Reducción nitratos	Arl sulfatasa	Tolerancia NaCl 5%	Toma Fe	Catalasa 68° C
1	—	10	+	+	—	—	+	+	+	+	+
2	+	5	+	+	—	—	+	+	+	+	+
3	+	5	+	+	—	—	—	+	+	—	+

chelonei. Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con 600 mg de rifampicina y 300 mg de isoniacida por día.

La Tabla 1 resume las características comunes de los casos presentados.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Como se observa en la Tabla 2, se visualizaron bacilos ácido-alcohol resistentes en dos de los tres casos. Estos bacilos fueron abundantes en el caso 3 y muy escasos en el caso 2.

Los cultivos primarios fueron positivos en los tres casos y presentaron abundantes colonias, tanto en los medios de LJ (Figura 3) como en el medio de Sabhi (Figura 4). Llamó la atención la rapidez del crecimiento y la facilidad de desarrollo a temperatura ambiente. Las pruebas bioquímicas permitieron identificar *M. fortuitum* en los 2 primeros casos y *M. chelonei* en el tercero. Las pruebas de sensibilidad (Tabla 3) mostraron resistencia a la gran mayoría de los antibióticos de primera línea.

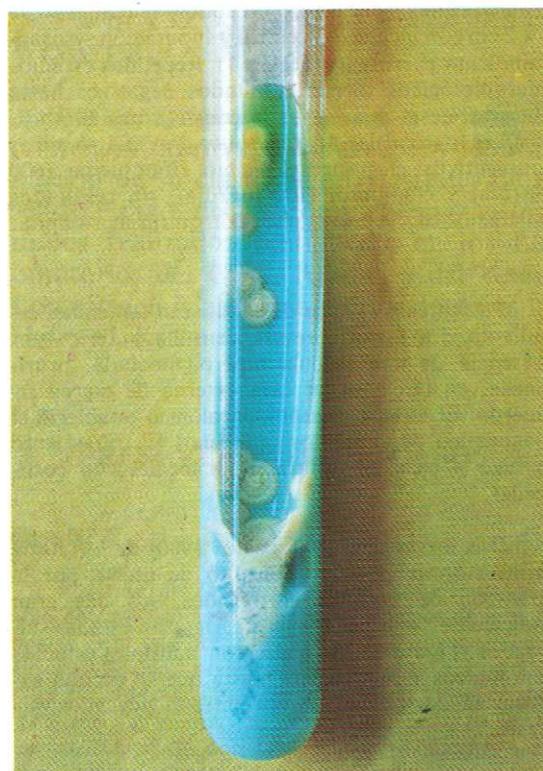


Figura 3. *M. fortuitum* en el medio de Lowestein-Jensen a las dos semanas de incubación a 37°C. Colonias suaves, color crema.



Figura 4. *M. fortuitum* en el medio de Sabhi (Sabouraud dextrosa-infusión). Crecimiento compuesto por colonias pequeñas, color crema y de aspecto suave, a las dos semanas de incubación a temperatura ambiente.

DISCUSION

Son pocos los informes colombianos sobre micobacterias no tuberculosas. Son relevantes las dos comunicaciones siguientes: Alvarez y colaboradores (19) en 1966 describieron un paciente con lesiones perianales causadas por una micobacteria de crecimiento rápido, no identificada; así mismo, el *M. fortuitum* fue aislado de fuentes extrahumanas (leches) por Botero y Díaz en 1974 (20). Es posible que la falta de información sobre el potencial patógeno de estos microorganismos y especialmente de aquellas micobacterias de crecimiento rápido, haya contribuido a que los corres-

pondientes aislamientos sean descartados como no significantes. Es igualmente posible que el médico no considere estos microorganismos en su diagnóstico diferencial con otras enfermedades de los tejidos blandos.

Aunque estos microorganismos son comunes en la naturaleza, su patogenicidad es limitada. Las infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo aparecen después de inoculación accidental traumática o son el resultado de inyecciones (1, 8, 11), como sucedió en nuestros casos. Inclusive se han informado brotes epidémicos, atribuibles al uso inadvertido de jeringas contaminadas (1, 14); el agente etiológico fue *M. chelonae* (14), el cual probó ser también el agente en el tercer paciente, quien había recibido inyecciones previas en el sitio afectado.

Aunque el cuadro clínico puede ser sugestivo de una enfermedad por micobacteria, el diagnóstico sólo puede establecerse por el laboratorio, con base en el aislamiento del agente. La observación microscópica es también de importancia pero no siendo posible una diferenciación con otras bacterias ácido-alcohol resistentes, la identificación precisa requiere el estudio de la cepa (1). La positividad de ambos exámenes da más fuerza al diagnóstico, tal

Tabla 3. Sensibilidad a los antibióticos de 3 cepas de *M. fortuitum-chelonae*.

Cepa N°	PAS (10)	ANTIBIOTICOS (mcg de droga en el disco)					
		Isoniacida		Etambutol (25)	Estreptomicina		Rifampicina (5)
		(1)	(5)		(10)	(50)	
1	R	R	R	R	R	R	R
2	R	R	R	R	R	R	R
3	R	R	R	R	R	MS	R

MS = moderadamente sensible. R = resistente.

como sucedió en los casos 2 y 3 presentados en este informe. En el primero de nuestros casos, la infección por micobacterias no fue sospechada y solo se pensó en ella al aislar repetidamente el agente *M. fortuitum* de biopsias y exudados.

Clínicamente, las lesiones de tejidos blandos debidas a estas bacterias se caracterizan por cierta predilección por las extremidades inferiores y, especialmente, por su evolución lenta y la tendencia a la "curación" de los focos iniciales, con posterior reiniciación de la actividad en áreas vecinas (1,2).

La apariencia histológica de las lesiones es variable, supurativa o granulomatosa, y no es patognomónica de la entidad. Ello dificulta también el diagnóstico de este tipo de lesiones (8).

La terapia de las infecciones por micobacterias de crecimiento rápido es difícil, ya que los agentes causales son usualmente resistentes a los tratamientos antituberculosos estándar (1, 2, 8). Algunos casos curan con combinaciones de diferentes drogas, por ejemplo, amikacina, doxiciclina y/o terramicina (8), pero tales curaciones son impredecibles y no se correlacionan con las pruebas de sensibilidad in vitro (1,8). La debridación y la resección quirúrgica del área infectada tienen, por el contrario, más valor y resultan curativas en un buen número de casos (1, 2, 8, 13). Cuando la resección es amplia, la consecuente desfiguración del área afectada requiere la ayuda de cirugía reparadora (1, 2).

SUMMARY

The histories of three patients with soft tissue lesions are presented; these were caused by acid-alcohol fasting microorganisms belonging to the *M. fortuitum-chelonei* complex. The traumatic antecedent, the injury chronicity and the difficulties encountered both for diagnosis and treatment are indicated.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— WOLINSKI E. State of the art. Nontuberculoce mycobacteria and associated diseases. Am Rev Resp Dis 1979; 119: 107-159.
- 2.— YEAGER H. Other mycobacterium species. En: MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE. eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Wiley and Sons; 1979: 1953-1962.
- 3.— VESTAL AL. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. US. Printing Office, Dept. of HEW. Publication N° (CDC) 79-8230, Atlanta. Ga. 1978.
- 4.— WAYNE LG, DLUBEK JR. Diagnostic key to mycobacteria encountered in clinical laboratories. Appl Microbiol 1968; 16: 925-931.
- 5.— COBBETT L. An acid - fast bacillus obtained from a pustular eruption. Brit Med J 1918; 2: 158-163.
- 6.— CRUZ JC. *M. fortuitum*: new acid fast bacillus pathogenic for man. Act Med Rio de Janeiro 1938; 1: 297-301.
- 7.— OPHULS W. Chronic subcutaneous abscess in man containing acid-proof bacilli in pure culture. J Med Res 1904; 11: 439-442.
- 8.— DALOVISIO JR, PANKEY GA. Problems in diagnosis and therapy of *M. fortuitum* infections. Am Rev Resp Dis 1978; 117:625-630.
- 9.— DREISIN RB, SCOGGIN C, DAVIDSON PT. The pathogenicity of *M. fortuitum* and *M. chelonei* in man. Tubercle 1976; 57: 49-52.
- 10.— FELDMAN RA, HERSHFELD E. Mycobacterial skin infections by an unidentified species. Ann Int Med 1974; 80: 445-452.
- 11.— HAND WL, SANFORD JP. *M. fortuitum*: a human pathogen. Ann Int Med 1970; 73:971-977.
- 12.— WARD JM. *M. fortuitum* and *M. chelonei*: fast growing mycobacteria. Brit J Dermatol 1974; 92: 453.
- 13.— HERDON JH, DANTZKER DR, LANOUE AM. *M. fortuitum* infections involving the extremities. J Bone Joint Surg 1972; 54: 1279-1283.
- 14.— INMAN PM, BECK A, BROWN AE, STANFORD JL. Outbreak of infection abscesses due to *M. abscessus*. Arch Dermatol 1969; 100: 141-147.
- 15.— JACKSON PG, KEAN H, NOBLE CJ, SIMONS NA. Infection abscesses in a diabetic due to *M. chelonei* var *abscessus*. Brit Med J 1980; 281:1105.
- 16.— GOSLEE S, WOLINSKY S. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. Am Rev Resp Dis 1976; 113: 287-290.
- 17.— WOLINSKY E, RYNEARSON TK. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. Am Rev Resp Dis 1968; 97: 1032-1038.
- 18.— WAYNE LG, KRASNOW I. Preparation of tuberculosis susceptibility testing by means of impregnated discs. Am J Clin Pathol 1966; 45: 769-771.
- 19.— ALVAREZ R, GALLEGO H, MONTES I, de RICO G. Aspectos bacteriológicos en el estudio de la tuberculosis. Antioquia Médica 1966; 16:781-788.
- 20.— BOTERO L, DIAZ F. Investigación sobre la presencia de micobacterias atípicas en muestras de leche. Antioquia Médica 1974; 24: 455-463.