

Linfadenitis por *Mycobacterium lentiflavum*.

Reporte de dos casos

Mycobacterium lentiflavum lymphadenitis. Two case reports

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza^a, Dra. María L. Monforte Cirac^b, Dra. Matilde Bustillo Alonso^c,
Dr. Pedro Burgués Prades^d y Dr. Carmelo Guerrero Laleona^c

RESUMEN

La linfadenitis es la manifestación clínica más frecuente de la infección por micobacterias no tuberculosas en niños inmunocompetentes.

Se presentan dos casos de linfadenitis por *M. lentiflavum* diagnosticados en un hospital de tercer nivel en los últimos 10 años. Se realizaron pruebas complementarias de rutina ante adenopatía persistente y se obtuvo una muestra mediante drenaje para el cultivo, que resultó positivo para este germen. Ambos pacientes recibieron tratamiento antibiótico oral durante varias semanas. El caso 1 precisó exéresis completa al quinto mes de evolución, mientras que el caso 2 presentó resolución completa de la lesión a los 4 meses.

M. lentiflavum es considerado, de entre las nuevas especies de micobacterias no tuberculosas recientemente descritas, un germen emergente en nuestro medio. Posee unas características microbiológicas y clínicas especiales, diferentes del resto de las micobacterias no tuberculosas.

Son pocos los casos publicados hasta la fecha desde que se describió por primera vez la infección en 1997.

Palabras clave: linfadenitis, micobacterias no tuberculosas, *Mycobacterium lentiflavum*, macrólidos.

ABSTRACT

Lymphadenitis is the most common clinical feature in nontuberculous mycobacterium infection in immunocompetent children. We present two case reports of *M. lentiflavum* lymphadenitis diagnosed in a tertiary hospital in the last 10 years. Routine tests were performed after persistent adenopathy, and a sample for culture was obtained, being positive for this microorganism. Both patients received oral antibiotics during several weeks. Case 1 needed complete excision after five months

of treatment, whilst Case 2 was cured by medical therapy. *M. lentiflavum* is considered, among the newly described nontuberculous mycobacterial species, an emergent pathogen in our environment. It has its own microbiological and clinical characteristics, different from the rest of nontuberculous mycobacteria. Case reports are limited in the literature since the infection was described for the first time in 1997.

Key words: lymphadenitis, nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium lentiflavum*, macrolides.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e329>

INTRODUCCIÓN

La linfadenitis cervical es la manifestación clínica más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas (MNT) en niños inmunocompetentes, y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas. *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) sigue siendo el patógeno más habitual. De entre las especies de MNT descritas recientemente, *Mycobacterium lentiflavum* se considera un patógeno emergente.¹ En 1997, se publicaron los dos primeros casos de adenitis por este germen en edad pediátrica.² Desde entonces, solo se han publicado 9 casos adicionales en dicho grupo de edad.³ Por lo tanto, la información basada en series pequeñas de casos clínicos no permite obtener información epidemiológica, clínica y pronóstica de la linfadenitis por *M. lentiflavum*.

CASOS CLÍNICOS

Presentamos dos casos de linfadenitis por *M. lentiflavum* diagnosticados en nuestro centro en los últimos 10 años. El caso 1, varón español de 34 meses y sin antecedentes de interés, presentó adenopatía única submaxilar izQUIERDA, de 10 mm de diámetro máximo, y coloración violácea de la piel suprayacente. El caso 2, niña española de 24 meses y previamente sana, mostró adenopatía única submaxilar izQUIERDA, de 30 mm x 20 mm, y piel eritematoviolácea. A pesar de recibir amoxicilina-clavulánico y antiinflamatorios durante 10 días pautados por sus pediatras de atención primaria, las adenopatías persistieron. Por este motivo, y según los protocolos de nuestra

- Servicio de Pediatría, Hospital Ernest Lluch Martín, Calatayud, Zaragoza, España.
- Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza, jiruizdelolmo@salud.aragon.es.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 10-12-2015

Aceptado: 10-2-2016

área de salud, fueron derivados a la consulta con Infectología Pediátrica. El caso 1 fue evaluado por primera vez en dicha consulta a los 47 días de evolución, mientras que el caso 2 lo hizo a los 18 días. Se realizaron pruebas complementarias: hematemetría, bioquímica y reactantes de fase aguda fueron normales; serologías frente a citomegalovirus, Epstein-Barr, toxoplasmosis y *Bartonella henselae* resultaron negativas; prueba de tuberculina < 5 mm; y las radiografías de tórax fueron normales. Las ecografías mostraron signos inflamatorios sin presencia de abscesos. En ambos casos, las adenopatías se drenaron quirúrgicamente 2 semanas después de la primera visita especializada, y se obtuvieron muestras para el estudio microbiológico e histológico.

El estudio anatomopatológico puso de manifiesto linfadenitis granulomatosa sin formación de abscesos en los dos casos. Los hallazgos microbiológicos se muestran en la *Tabla 1*. Ambos presentaron fistulización espontánea y autolimitada: el caso 1, al 21° día de evolución (7 días posdrenaje), y el caso 2, al 46° día, con una duración de 30 y 23 días, respectivamente.

Ante la sospecha de infección por MNT, se inició antibioterapia. El caso 1 recibió 15 mg/kg/día de claritromicina y 20 mg/kg/día de etambutol por vía oral durante 4 meses y precisó exéresis completa al 5.º mes de evolución, con resolución completa sin secuelas. El caso 2 recibió tratamiento durante 6 semanas con 15 mg/kg/día de claritromicina, 5 mg/kg/día de rifabutina y 20 mg/kg/día de etambutol por vía oral. Ante la escasa respuesta terapéutica, se sustituyó por 20 mg/kg/día de rifampicina, 20 mg/kg/día de pirazinamida y 15 mg/kg/día de isoniazida por vía oral durante 3 meses. Se logró la regresión total de la lesión sin secuelas y sin precisar cirugía.

DISCUSIÓN

La linfadenitis por MNT (LAMNT) se caracteriza por la inflamación de los ganglios cervicofaciales, la coloración violácea de la piel y la ausencia de síntomas sistémicos. Representa el 10%-20% de las linfadenitis cervicales, submandibulares y preauriculares en niños de 1 a 5 años, y resulta rara por encima de los 10 años, a diferencia de la adenitis tuberculosa.⁴ A esta edad, la causa más frecuente de linfadenitis cervical son las infecciones por virus respiratorios (afectación bilateral) y bacterias, como el *S. pyogenes* y *S. aureus* (adenopatía unilateral). La evolución natural de la LAMNT varía desde involución espontánea (que produce fibrosis y calcificación) hasta cronicidad con fistulizaciones recurrentes y cicatriz hipertrófica tipo queloide (lo más habitual).⁵

Las MNT están presentes en el agua, la tierra, la leche, los animales (principalmente, las aves) y el instrumental sanitario. Tras la inhalación, inoculación o ingestión de material contaminado, se produce la infección de los ganglios cervicales en el 90% de los casos. El agente etiológico más frecuente es el MAC (70%-80%) en la mayor parte de Europa, EE. UU. y Australia, seguido, hasta hace poco tiempo, de *M. scrofulaceum* (10%-20%) y *M. kansasii* (5%).⁶

Sin embargo, la prevalencia de las MNT en la población pediátrica en nuestro país ha cambiado en los últimos años. Un estudio retrospectivo llevado a cabo entre 1987 y 2004 mostró que el patógeno aislado con más frecuencia era el MAC (61%), mientras que solo se encontró un caso de *M. lentiflavum*.⁷ En cambio, los datos analizados en el período 2005-2010 en la misma comunidad autónoma revelan que *M. lentiflavum* ha pasado a ser la MNT más prevalente, con un 48%, y ha desplazado al MAC al segundo puesto, con un 45%.³

Tabla 1. Características de las técnicas microbiológicas y resultados

	BAAR	Medio de cultivo	Tiempo de incubación	Métodos de identificación	Germen
Caso 1	Negativo	BD BACTEC™ MGIT™ 960 ¹	24 días	Genotype Micobacterium AS. ² MALDI-TOF. ⁴ PRA	<i>M. lentiflavum</i>
Caso 2	Positivo	BacT/Alert®MB ³	16 días	Genotype Micobacterium AS. ² MALDI-TOF. ⁴ PRA	<i>M. lentiflavum</i>

¹ Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, Nevada, Estados Unidos.

² Hain Diagnostika, Nehren, Alemania.

³ Organon Teknika, Boxtel, Holanda.

⁴ Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania.

MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight; PRA: PCR-restriction analysis.

BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes.

El diagnóstico de infección por MNT requiere de la realización de una radiografía de tórax y una ecografía cervical en todos los casos. La anatomía patológica (obtenida mediante drenaje, punción-aspiración de aguja fina o biopsia) muestra necrosis e inflamación granulomatosas y bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) presentes en un 20%-50%. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento o la confirmación por detección de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) de la MNT.⁸

Las técnicas habituales para la identificación de *M. lentiflavum* (tasa de crecimiento, pigmentación, tests bioquímicos), a veces, son insuficientes y se requiere de técnicas más específicas.⁹ En la actualidad, los métodos genéticos se suponen la mejor alternativa, rápida y eficaz. Existe una gran variedad de técnicas, con diferentes niveles de aplicación para identificar MNT. Por esto, algunas de ellas pueden realizarse en laboratorios de rutina, ya que presentan un rendimiento óptimo y precisan un escaso mantenimiento. La correcta clasificación es crucial, ya que, como especie relacionada genéticamente con *M. simiae*, presenta una alta resistencia a las terapias antimicobacterianas habituales.¹⁰

Un estudio realizado en nuestro país compara las características de LAMNT por MAC y *M. lentiflavum* en 45 niños, en un período de 10 años. Con respecto a este último, los pacientes se infectan a edad más temprana, el número de adenopatías es menor y la fistulización espontánea es más frecuente, con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a

género, fiebre acompañante, tiempo transcurrido hasta la primera consulta, tamaño de los ganglios, hallazgos histológicos, opciones de tratamiento y evolución.³

La exéresis precoz es el tratamiento de elección en la actualidad, preferiblemente durante el primer mes de evolución, ya que, con ella, se obtiene mayor tasa de curación, menor número de recurrencias y mejor resultado estético.⁸ El tratamiento médico está indicado como primera línea en los supuestos detallados en la *Tabla 2*.

La antibioterapia debe ser combinada para evitar resistencias. Incluye un macrólido (azitromicina o claritromicina) y, además, uno de los siguientes antibióticos: rifabutina/rifampicina¹¹ o ciprofloxacino o etambutol.^{8,12} Actualmente, no existe consenso, pero se recomienda un mínimo de 6 meses. Otras especies diferentes de MAC, tales como *M. kansasii* o *M. lentiflavum*, necesitan una cobertura más amplia con rifabutina, etambutol, isoniazida y piridoxina, debido a las resistencias desarrolladas a los antibióticos; mientras que otros, como *M. fortuitum*, son altamente sensibles a macrólidos de última generación y/o quinolonas.¹³

La baja incidencia de LAMNT ha impedido el desarrollo de ensayos clínicos controlados en niños que comparen los resultados del tratamiento médico frente a la cirugía o frente a la actitud expectante.

Recientemente, Zimmermann et al., han publicado un metaanálisis, en el que concluyen que son necesarios ensayos clínicos controlados amplios y bien diseñados que comparen las tres opciones, así como la búsqueda de mejores tests diagnósticos que apoyen el estudio sin necesidad de cirugía. Hasta entonces, recomiendan individualizar el tratamiento y evaluar riesgos y beneficios para cada caso.¹¹

Por tanto, considerando que la infección por *M. lentiflavum* ha dejado de ser un hecho excepcional en nuestro medio, es fundamental la colaboración entre las diferentes especialidades implicadas. Los pediatras tendremos que tener una alta sospecha diagnóstica ante adenopatías persistentes, a pesar del tratamiento de amplio espectro. Los cirujanos serán parte esencial en la obtención de la muestra y una eventual exéresis terapéutica. Y, por último, los microbiólogos serán los encargados de determinar la MNT, teniendo en cuenta que, en los últimos años, la distribución de estos gérmenes ha cambiado y se han identificado nuevas especies, algunas de ellas con altas tasas de resistencia. ■

TABLA 2. Indicaciones de tratamiento médico en adenitis cervical por micobacterias no tuberculosas

- Imposibilidad de realizar la cirugía o rechazo expreso de la familia.
- Retraso > 1 mes en la intervención.
- Localización anatómica difícil con alto riesgo de complicaciones (lesión de estructuras vasculonerviosas).
- Extirpación incompleta del ganglio afectado.
- Adenitis extensas con afectación bilateral.
- Casos muy evolucionados con múltiples fistulizaciones.
- Recidiva tras la cirugía.

Tomado de: Núñez et al. Recomendaciones de la SEIP sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr* 2012;208:e1-208.e12.

REFERENCIAS

1. Blyth CC, Best EJ, Jones CA, Nourse CA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a prospective national study. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(9):801-5.
2. Haase G, Kentrup H, Skopnik H, Springer B, et al. *Mycobacterium lentiflavum*: an etiologic agent of cervical lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 1997;25(5):1245-6.
3. Jimenez-Montero B, Baquero-Artigao F, Saavedra-Lozano J, Tagarro-García A, et al. Comparison of *Mycobacterium lentiflavum* and *Mycobacterium avium* - intracellulare complex lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(1):28-34.
4. Gould E, Rosenfeld EA. *Mycobacterium* species non tuberculosis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of Paediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. Págs.811-5.
5. De Juan Martín F, Marín Bravo MC, Bouthelier Moreno M, Lezcano Carrera MA, et al. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. *An Esp Pediatr* 2002;56(4):357-9.
6. Van Ingen J, Totten SE, Heifets LB, Boeree MJ, et al. Drug susceptibility testing and pharmacokinetics question current treatment regimens in *Mycobacterium simiae* complex disease. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(8):173-6.
7. Méndez Echeverría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Romero Gómez MP, et al. Adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(3):254-9.
8. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc)* 2012;77(3):208.e1-208.e12.
9. Philip J, Bhatia S, Sugar A, Berry N, et al. *Mycobacterium lentiflavum* - a cause of infections in the head and neck: case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(4):1114-6.
10. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(10):906-10.
11. Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2015;71(1):9-18.
12. Loeffler AM. Treatment options for nontuberculous mycobacterial adenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10):957-8.
13. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.