

MASTITIS POR *MYCOBACTERIUM FORTUITUM* EN UNA PACIENTE HIV NEGATIVA

DOMINGO J. PALMERO, MARTA G. AMBROGGI, SUSANA E. POGGI

*Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires*

**Resumen** Se presenta el caso de una paciente HIV negativa de 39 años con una mastitis por *Mycobacterium fortuitum*, sin antecedentes patogénicos previos. Fue tratada en base a las pruebas de susceptibilidad a antibióticos y quimioterápicos y a la evidencia empírica citada por la bibliografía, con kanamicina, doxiciclina, ciprofloxacina y trimetoprima-sulfametoxazol. Se obtuvo la remisión completa de sus lesiones luego de 15 meses de tratamiento. Se comenta la capacidad de producir lesiones de esta micobacteria de crecimiento rápido, su diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** enfermedad por micobacterias, mastitis, *Mycobacterium fortuitum*

**Abstract** *Mastitis due to Mycobacterium fortuitum in an HIV negative patient.* A case of a 39 year old HIV negative female patient with a *Mycobacterium fortuitum* mastitis without previous pathogenic history is reported. She was treated on the bases of drug-susceptibility testing and bibliographic empirical evidence with kanamycin, doxycycline, ciprofloxacin and trimetoprim-sulfametoxazol. A complete remission of her lesions was obtained after 15 months of treatment. Lesions due to this rapidly growing mycobacterium, diagnosis and treatment are commented.

**Key words:** mycobacterial disease, mastitis, *Mycobacterium fortuitum*

El género *Mycobacterium* incluye más de 100 especies que pueden clasificarse con fines didácticos en tres grandes grupos: 1) Complejo tuberculosis: abarca *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y el recientemente incorporado *M. canetti* (1998), agentes de tuberculosis humana y de otros mamíferos, conjuntamente con el *M. microti*, productor de tuberculosis murina; 2) Complejo lepra: incluye *M. leprae* (lepra humana) y *M. lepraemurium* (lepra en roedores); 3) Otras micobacterias no comprendidas en los dos grupos anteriores. Sólo algunas entre estas últimas pueden ser patógenas para el hombre, otras son patógenas oportunistas o saprófitas. Son denominadas en la actualidad micobacterias ambientales y producen en el hombre las denominadas micobacteriosis, no habiéndose demostrado transmisión interhumana de las mismas<sup>1</sup>.

Las micobacterias ambientales (o micobacterias no tuberculosas) incluyen, según la tradicional clasificación de Runyon, basada en la pigmentación de sus colonias y la velocidad de crecimiento, cuatro grupos: I-fotocromógenas, II-escotocromógenas, III- no cromógenas, de crecimiento lento y IV- de crecimiento rápido<sup>2</sup>.

Dentro de las micobacterias de crecimiento rápido relacionadas con patología humana cutánea, *M. fortuitum* ha sido aislado principalmente de heridas traumáticas o procedimientos quirúrgicos, como ester-notomía o mamoplastia<sup>3</sup>.

Ha sido informada en 1998 la aparición espontánea de un absceso mamario por *M. fortuitum* en una paciente HIV negativa que resolvió con tratamiento médico y quirúrgico. Según sus autores fue el primer caso de mastitis por *M. fortuitum* no asociada a cirugía mamaria<sup>4</sup>.

El objetivo de esta comunicación es informar un caso de micobacteriosis mamaria por *M. fortuitum* aparentemente espontánea, sin antecedentes traumáticos o quirúrgicos previos, en una paciente HIV negativa.

### Caso clínico

Es presentado el caso de un paciente de sexo femenino, de 39 años de edad. Dentro de sus antecedentes están incluidos diabetes familiar (un abuelo); alergia a antibióticos β-lactámicos (ampicilina y amoxicilina), parto eutócico tres años antes del comienzo de su enfermedad, con lactancia prolongada.

Un año luego de suspendida la lactancia (mayo de 2001) aparece nódulo mamario izquierdo, poco doloroso, con escasos signos de flogosis. Es intervenida en tres oportunidades (julio, agosto y setiembre de 2001) extrayéndose cada vez material purulento, con recidiva y multiplicación de las lesiones. Hizo tratamiento previo con claritromicina, sin observarse mejoría.

Recibido: 11-VI-2004

Aceptado: 22-IX-2004

Dirección postal: Dr. D. J. Palmero, Nicolás E. Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4432-6569

e-mail: djpalmero@intramed.net

El examen citológico del material extraído fue negativo para células neoplásicas, evidenciando intensa actividad inflamatoria. Los cultivos para gérmenes comunes fueron negativos, observándose en la coloración de Ziehl-Neelsen bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Las muestras obtenidas el 2/8/01 y el 4/9/01 fueron cultivadas en el laboratorio A. Cetrángolo del Hospital F. J. Muñiz, obteniéndose en ambas el desarrollo de una micobacteria ambiental de crecimiento rápido que fue tipificada mediante pruebas bioquímicas y enzimáticas como *M. fortuitum*<sup>5</sup> (desarrollo en medios de Lowenstein-Jensen y Stonebrink; velocidad de desarrollo: 5 días; temperatura de desarrollo: 37 °C; pigmentación: no cromógeno; prueba del Tween: positiva; reducción de nitratos: positiva; prueba de niacina: negativa; arilsulfatasa: positiva; ureasa: positiva; catalasa a temperatura ambiente y a 68 °C positivas y desarrollo de colonias con bordes filamentosos en placa de *corn meal* agar).

En el ANLIS Carlos G. Malbrán se determinaron la CIM y la CBM (definidas como el 99.9% de inhibición y muerte bacilar, respectivamente) en medio de Dubos enriquecido<sup>6</sup>. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* realizadas mostraron sensibilidad a kanamicina, ciprofloxacina, ofloxacina e imipenem, y resistencia a: estreptomycin, isoniacida, rifampicina, etambutol, PAS, cicloserina, amikacina, clofazimina, eritromicina, cla-ritromicina, rifabutina, sulfisoxazol, gentamicina, cefotaxime y ceftaxime.

Al conocerse el agente etiológico con su patrón de resistencia y dado el carácter recidivante de las lesiones granulomatosas se había propuesto a la paciente la mastectomía.

El examen físico mostró a nivel de la mama izquierda cuatro nódulos a predominio de ambos cuadrantes internos con retracción del pezón y supuración del nódulo más cercano al mismo. No se palpaban adenopatías axilares. Los exámenes complementarios al momento de la consulta de la paciente mostraron una leucocitosis de 10700 blancos/ $\mu$ l con fórmula normal y eritrosedimentación de 18 mm en la primera hora; recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> normales; glucemia: 87 mg/dl; inmunoglobulina G: 1751 mg/dl; test de ELISA para HIV negativo, PPD 2 UT negativa y radiografía de tórax sin lesiones activas.

Inició tratamiento en setiembre de 2001 en base al antibiograma y a las recomendaciones de la bibliografía internacional<sup>7</sup>, con ciprofloxacina 1000 mg/d, kanamicina 1 g IM de lunes a viernes, y doxiciclina 200 mg/d. A los dos meses de tratamiento se disminuyó la kanamicina a 1 g IM bisemanal. A los 5 meses de tratamiento la paciente presentó tendinitis, efecto tóxico atribuible a la administración prolongada de 5-fluoro-quinolonas, por lo que se disminuyó la dosis de ciprofloxacina a 750 mg/d.

Los nódulos mamaros evolucionaron tórpidamente, con discreta disminución de tamaño y sin supuración. A los 6 meses de tratamiento se suspendió la kanamicina. Vuelve a supurar el nódulo más cercano al pezón a partir del 7° mes de tratamiento; en el 8° mes la ciprofloxacina es suspendida definitivamente ante la dificultad de la paciente para deambular y el dolor provocado por la tendinitis, que afecta especialmente miembros inferiores, siendo reemplazada por trimetoprima-sulfametoxazol "fuerte", un comprimido cada 12 horas.

A los 10 meses de tratamiento cierra el último nódulo, iniciándose una cicatrización progresiva. A los 15 meses de tratamiento (diciembre de 2002) la paciente presenta cicatrices blanquecinas en su mama, sin signos de actividad micobacteriana, suspendiéndose la medicación.

Mientras recibió kanamicina efectuó audiometrías y controles de su creatinemia mensuales, sin observarse alteraciones. Es dada de alta con una eritrosedimentación de 9 mm en la primera hora y un recuento de blancos de 8600/ $\mu$ l. Efectuó controles trimestrales hasta febrero de 2004, sin observarse recidiva de sus lesiones.

## Discusión

Las micobacterias denominadas de crecimiento rápido, tales como *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus* pueden ser recuperadas del suelo y del agua. Han sido aisladas de agua corriente, hielo preparado con agua potable, agua procesada para ser usada en diálisis e inclusive agua destilada usada para preparar soluciones de laboratorio sin las correctas medidas de esterilización. Ha sido demostrada su capacidad de formar *biofilms in vitro* sobre *silastic* y polietileno de alta densidad, que son materiales de uso médico, y en cañerías de distribución de agua, respectivamente<sup>7</sup>.

La formación de *biofilms* es un componente ancestral del ciclo de vida de los procariontes y representa un factor clave en la supervivencia en diversos ambientes adversos. Los *biofilms* son inherentemente resistentes a las defensas del huésped y los antimicrobianos y, en consecuencia, son la raíz de la persistencia de diferentes microorganismos en el huésped<sup>8, 9</sup>.

Los métodos de identificación fenotípica de las micobacterias se basan en una identificación preliminar mediante el tiempo de crecimiento (lento o rápido), los aspectos morfológicos y de producción de pigmento de las colonias (fotocromógenas, escotocromógenas y no cromógenas). Posteriormente, se llevan a cabo diferentes pruebas bioquímicas para llegar a una identificación específica, como la reducción de nitratos a nitritos, hidrólisis del tween y presencia de arilsulfatasa y ureasa.

En los últimos años se ha impuesto el uso del medio líquido de Middlebrook para el cultivo rápido automatizado de micobacterias y la determinación de sensibilidad a antibióticos y quimioterápicos, existiendo en el mercado diversos sistemas comerciales de buen rendimiento: *BACTEC*, *MGIT*, *MB/Bact*. Los sistemas radio-métricos basados en el empleo de isótopos tienden a dejar de usarse en la actualidad, así como el sistema bifásico *MB-Septi-Chek* y la técnica de lisis centrifugación<sup>10</sup>.

En la actualidad, el estudio genotípico permite una precisa y rápida identificación de las especies micobacterianas. A partir de las muestras recolectadas o los cultivos, permite identificar microorganismos de difícil cultivo y el reconocimiento preliminar de nuevos taxones micobacterianos<sup>11, 12</sup>.

Desde un punto de vista clínico las micobacterias son capaces de producir una variada patología que incluye enfermedad pulmonar similar a la tuberculosis, linfadenitis, enfermedad cutánea y enfermedad diseminada. Las micobacterias de crecimiento rápido y en especial *M. fortuitum* han sido descritos aisladamente como agentes etiológicos de estos cuadros. En cambio, en las infecciones micobacterianas postraumáticas de heridas y las nosocomiales de incisiones quirúrgicas-ester-

notomías, mamoplastias e infecciones de catéteres-participan especialmente las micobacterias de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*)<sup>1,3</sup>.

Las micobacterias denominadas de crecimiento rápido también han sido informadas en forma de brotes de furunculosis asociados a prácticas podológicas<sup>13</sup>.

En 1992, Rodríguez Barradas y col<sup>14</sup> informaron un caso de micobacteriosis diseminada por *M. fortuitum* en un paciente con SIDA; en 1999 Corti y col informan un caso similar en Buenos Aires<sup>15</sup>.

Wallace y col estudiaron 125 casos por *M. fortuitum* y *M. chelonae* en un período de 4 años, 84 de ellos infecciones cutáneas (a continuación de procedimientos quirúrgicos como mamoplastia o esternotomía o debidos a heridas accidentales), 24 pulmonares y los restantes 17 incluyeron enfermedad diseminada, con múltiples lesiones cutáneas, linfadenitis cervical, queratitis y endocarditis en válvulas prostéticas. En general el pronóstico fue favorable excepto en las endocarditis, en que fallecieron todos los pacientes<sup>16</sup>.

*Mycobacterium fortuitum*, *M. abscessus*, y *M. chelonae* son resistentes a las drogas antituberculosas usuales, pero son susceptibles *in vitro* (especialmente *M. fortuitum*) a amikacina, ciprofloxacina y ofloxacina, sulfamidas, cefoxitina, imipenem, claritromicina y doxiciclina<sup>3</sup>.

La enfermedad causada por micobacterias de crecimiento rápido sigue habitualmente al trauma accidental o cirugía; algunas lesiones pueden resolverse espontáneamente con el debridamiento quirúrgico, pero en general tienden a persistir si no se tratan médicamente. En un estudio de 1981 sobre infecciones complicando esternotomías no tratadas con antibióticos, 1/3 de los pacientes fallecieron. El tratamiento antibiótico, asociado o no a cirugía ofrecen los mejores resultados<sup>3</sup>.

El tratamiento en base a la sensibilidad *in vitro* ha dado buenos resultados, la cirugía está indicada en casos de enfermedad cutánea extensa, formación de abscesos, falta de respuesta a la terapia antibiótica. La remoción de prótesis mamarias con infección por *M. fortuitum* suele ser necesaria para la curación. Para la enfermedad diseminada por *M. fortuitum* se aconseja el uso de amikacina EV asociada a cefoxitina o imipenem. En general se indica tratamiento por lapsos no menores de 6 meses<sup>7</sup>.

Concluyendo, se presenta en una paciente HIV negativa un caso de micobacteriosis mamaria por *M. fortuitum* aparentemente espontánea, dado que la enferma no sufrió intervenciones plásticas mamarias y la lactancia prolongada referida terminó un año antes del comienzo de la signosintomatología de enfermedad. El germen fue aislado en dos oportunidades a partir de muestras obtenidas de las lesiones mamarias lográndose su identificación mediante pruebas bioquímicas.

La paciente fue medicada durante quince meses en base al antibiograma y a la experiencia recogida por la bibliografía, con una lenta respuesta terapéutica. Se utilizaron drogas a las cuales el antibiograma mostraba susceptibilidad, como kanamicina y ciprofloxacina; drogas que aparecían resistentes como las sulfamidas (asociadas en trimetoprima-sulfametoxazol) y también doxiciclina (no ensayada), considerada útil en micobacterias de crecimiento rápido. El plan terapéutico en este caso, como ocurre con muchas micobacteriosis, se asentó sobre los resultados de las pruebas de sensibilidad aunque también sobre bases empíricas. En la bibliografía consultada se halló la descripción, en 1998, de un solo caso similar al aquí informado<sup>4</sup>.

## Bibliografía

1. Casal M. Infecciones por Micobacterias. En: Díaz Rubio M., Espinos D. Tratado de Medicina Interna, Tomo 2. Madrid: Editorial Medicina Panamericana 1994. p: 1741-54.
2. Timpe A, Runyon EH. Classics in infectious diseases: the relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease: a preliminary report. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1098-103.
3. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
4. Cooke FJ, Friedland JS. Spontaneous breast abscess due to *Mycobacterium fortuitum*. *Clin Infect Dis* 1998; 25: 760-1.
5. World Health Organization. Global tuberculosis program. Laboratory services in tuberculosis control. WHO/TB/98258. Geneva, Switzerland, WHO, 1998.
6. NCCLS. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* and other aerobic *Actinomycetes*: Tentative Standard-Second Edition NCCLS document M24-T2 (ISBN 1-56238-423-6), Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 2000.
7. Wallace RJ Jr. The clinical presentation, diagnosis, and therapy of cutaneous and pulmonary infections due to the rapidly growing mycobacteria *M. fortuitum* and *M. chelonae*. *Clin Chest Med* 1989; 10: 419-29.
8. Hall-Stoodley L, Keevil CW, Lappin-Scott HM. *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae* biofilm formation under high and low nutrient conditions. *J Appl Microbiol (Suppl)* 1999; 85: S60-S69.
9. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial Biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology* 2004; 2: 95-108.
10. Sepúlveda A, García-Martos P, Rodríguez MJ, Márquez A, Puerto JL, Saldarreja A. Evaluación del medio de Stonebrink para la recuperación de micobacterias. *Rev Diagn Biol* 2001; 50: 189-92.
11. Fernández de Vega FA. Nuevos métodos de identificación de micobacterias. [http://www.seimc.org/control/revi\\_Micobac/Nmetbk.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Micobac/Nmetbk.htm) (2002).
12. Suffys PN, da Silva Rocha A, de Oliveira M, et al. Rapid identification of mycobacteria to the species level using INNO-LIPA *Mycobacteria*, a reverse hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4477-82.
13. Winthrop KL, Abrams M, Mitchell Y, Schwartz I, et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated

- with footbaths at a nail salon. *N Eng J Med.* 2002; 346: 1369-70.
14. Rodríguez Barradas C, Clarridge J, Darouiche R. Disseminated *Mycobacterium fortuitum* disease in an AIDS patient. *Am J Med* 1992; 93: 473-4.
  15. Corti M, Soto I, Villafane F, Esquivel P, Di Lonardo M. Disseminated infection due to *Mycobacterium fortuitum* in an AIDS patient. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 274-6.
  16. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1983; 5(4): 657-79.

-----

*The developing countries are still losing too many of their best scientists to the world's wealthier research centers. Yet the negative aspects of this movement can be in part counteracted by increased mobility and information sharing, current trends that facilitate intensive training courses, the sharing of big science facilities, and networks linking expatriate researchers to their home country institutions - all strategies supported by UNESCO. In this drive to establish new ways of doing science, the leading industrialized nations clearly have much to offer. The United States, in particular, has the world's strongest science base, a tradition of individual rights, a record of reacting positively to change, and some of the world's largest knowledge-intensive corporations. If the business sector takes note of the potential benefits of a new relationship between science and society, then public and private interests would converge, generating a force for progress powerful enough to meet the challenges of the new century.*

Los países en vías de desarrollo siguen perdiendo demasiados de sus mejores científicos hacia los centros de investigación más ricos del mundo. Sin embargo, los aspectos negativos de este movimiento pueden ser en parte contrarrestados al compartir mayor movilidad e información, tendencias facilitadas por cursos intensivos, por compartir importantes facilidades científicas, y tender redes entre expatriados y las instituciones de sus países - todas estrategias auspiciadas por la UNESCO. En esa intención de establecer nuevas formas de hacer investigación, las naciones industrializadas tienen mucho que ofrecer. Estados Unidos especialmente, posee las bases científicas más fuertes, una tradición en derechos individuales, el récord de reaccionar positivamente frente a todo cambio, y algunas de las corporaciones relacionadas al conocimiento más importantes del mundo. Si el sector privado toma nota de los beneficios potenciales de una nueva relación entre la ciencia y la sociedad, entonces podrían converger los intereses públicos y privados, generando una fuerza hacia el progreso suficientemente poderosa como para enfrentar a los desafíos del nuevo siglo.

Federico Mayor

The World Conference on Science. *Science* 1999; 285: 529