

ENFERMEDAD POR *MYCOBACTERIUM SIMIAE* Y "*MYCOBACTERIUM SHERRISII*" EN LA ARGENTINA*

LUCIA BARRERA¹, DOMINGO PALMERO², ROXANA PAUL¹, BEATRIZ LOPEZ¹,
Y GRUPO DE INVESTIGACION DE *M. SIMIAE*

¹INEI ANLIS Dr Carlos G. Malbrán, ²Hospital Francisco J. Muñiz

Grupo de investigación de *Mycobacterium simiae*:

Lidia Wolf, Hospital Rawson, Córdoba; Cristina Cosiansi, Hospital T C de Allende, Córdoba; Silvia Estrada y Ana Etchart, Hospital San Roque, Jujuy; Daniela Ballester, Hospital P. Piñero, Buenos Aires; Marta Ambroggi, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires; Mercedes Cabrini y Sara Kaufman, Hospital J. A. Fernández, Buenos Aires; Ana Mansur y Horacio Rouselle Hospital J. N. Lencinas, Mendoza; Graciela Torres, Hospital Bouquet Roldán, Neuquén.

Resumen Se presenta información reunida retrospectivamente sobre casos de micobacteriosis originados por *Mycobacterium simiae* (n = 4) y "*M. sherrisii*" (n = 6). Los casos ocurrieron entre pacientes con sida (n = 6), historia de silicosis (n = 2) o tuberculosis previa (n = 1). Un caso se perdió luego de diagnosticado y nueve fueron tratados con esquemas terapéuticos basados en claritromicina, etambutol y quinolonas. La respuesta fue muy pobre: cinco pacientes fallecieron (cuatro eran HIV positivos), tres permanecieron crónicos y sólo uno curó. Estas micobacterias originaron 2.1% de los casos de micobacteriosis registrados en un período de ocho años. La distinción de estas micobacterias raras de otras más frecuentes por métodos moleculares rápidos, parece ser clínicamente útil para advertir sobre la dificultad que puede presentar el tratamiento. Sin embargo, la diferenciación genotípica entre *M. simiae* y "*M. sherrisii*" parecería no ser clínicamente relevante, dado que no quedaron expuestas características que distingan a los pacientes afectados por los dos microorganismos tan estrechamente relacionados.

Palabras clave: *Mycobacterium simiae*, "*Mycobacterium sherrisii*", micobacteriosis

Abstract *Disease due to Mycobacterium simiae and "Mycobacterium sherrisii" in Argentina.* A revision of mycobacterial disease due to *M. simiae* (n = 4) and "*M. sherrisii*" (n = 6) identified during an eight-year period is presented. Cases occurred among patients with AIDS (n = 6), previous history of silicosis (n = 2) or tuberculosis (n = 2). One case was lost to follow-up and the remaining nine responded poorly to chemotherapy based on clarithromycin, ethambutol and fluoroquinolones. Five patients died of whom four were HIV-positive, three remained chronic and one was cured. These microorganisms originated 2.1% of mycobacteriosis cases detected in an eight-year period. Timely identification of this group of uncommon mycobacteria by molecular methods seems to be clinically relevant in order to warn of difficulties inherent to the treatment. However, the distinction between both closely related microorganisms might not be crucial for case management as no distinctive characteristics were evident among patients affected by *M. simiae* or "*M. sherrisii*".

Key words: *Mycobacterium simiae*, "*Mycobacterium sherrisii*", mycobacterial disease

Mycobacterium simiae se encuentra en la naturaleza y ha sido reconocido desde hace mucho tiempo como agente etiológico de micobacteriosis, particularmente entre pacientes con condiciones predisponentes tales como

tuberculosis pulmonar previa, silicosis, inmunodeficiencia (en especial originada por HIV/sida), fibrosis quística y peritonitis en pacientes dializados^{1, 2}. En 2004 fue propuesto el nombre de "*M. sherrisii*" para una nueva especie de micobacteria, aún no reconocida oficialmente, que tiene iguales características morfológicas y bioquímicas que *M. simiae* pero difiere en pocas bases de los genes que codifican el ARN ribosomal 16S y la proteína de *shock* térmico de 65 kDa (*hsp* 65 kDa)³. Su nicho ecológico y su espectro clínico son poco conocidos; desde su descripción se han comunicado unos pocos casos debidos a esta variante de *M. simiae*, casi todos con inmunodepresión grave y enfermedad diseminada⁴⁻⁶.

*Este trabajo fue presentado como *poster* en el SLAMTB IV (IV Reunión, Sociedad Latinoamericana de Tuberculosis y otras Micobacterias), Rosario, Argentina, 5 al 8 de octubre de 2009.

Recibido: 29-III-2010

Aceptado: 31-V-2010

Dirección postal: Dr. Domingo Palmero, N. Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11)-4432-6569

e-mail: djpalmero@intramed.net

El objetivo de esta comunicación fue informar el hallazgo en la Argentina, frecuencia relativa, y características de la enfermedad humana causada por estas dos micobacterias, y explorar la utilidad clínica de su distinción por métodos moleculares.

Materiales y métodos

Se revisó la base de datos del Laboratorio Nacional de Referencia INEI ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, que recibe aislamientos de micobacterias de todo el país para su caracterización. Se individualizaron los aislamientos identificados como *M. simiae* y "*M. sherrisii*".

La identificación preliminar como *M. simiae* se basó en las pruebas convencionales de fotocromogenicidad y bioquímicas (producción de niacina, catalasa, nitrato reductasa, hidrólisis del Tween 80, ureasa y β -galactosidasa). La diferenciación entre *M. simiae* y "*M. sherrisii*" fue realizada mediante análisis de los productos de amplificación y restricción (PRA) de un segmento del gen del *hsp65*. Se exploró el perfil de sensibilidad de estas micobacterias determinando las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de claritromicina, ciprofloxacina, sulfametoxazol, ampicilina y rifabutina por el método de microdilución en medio líquido, siguiendo las recomendaciones del *Clinical Laboratory Standard Institute*⁸.

Los datos clínicos y demográficos de los casos de micobacteriosis originados por *M. simiae* y "*M. sherrisii*" fueron investigados retrospectivamente por profesionales de los centros donde fueron asistidos los pacientes y registrados en un formulario estandarizado.

Se consideraron casos de micobacteriosis a los pacientes categorizados en alguno de los siguientes grupos: a) con sintomatología respiratoria, radiografía o tomografía axial computarizada de tórax anormales, y aislamiento de la micobacteria por lo menos de dos muestras respiratorias recolectadas y procesadas separadamente, b) con compromiso extrapulmonar o multiorgánico y aislamiento de la micobacteria de por lo menos una muestra de tejido o fluido normalmente estéril.

Resultados

El Laboratorio de Referencia reconoció en 1995 el primer aislamiento clínico de *M. simiae* entre las cepas recibidas. Luego, durante el período 2000-2007, 13 de 628 (2.1%) casos de micobacteriosis investigados por el laboratorio fueron causados por micobacterias bioquímicamente identificadas como *M. simiae*. Los aislamientos de 8 entre esos 13 casos fueron diferenciados como "*M. sherrisii*".

TABLA 1.- Características de los 10 casos con enfermedad por *Mycobacterium simiae* y *M. sherrisii*

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad	65	72	65	57	49	11	31	30	29	33
Sexo	M	M	M	M	M	M	F	M	M	M
Residencia	Jujuy zona rural	Jujuy	Mendoza, zona rural	CABA	Neuquén	Córdoba	Córdoba	Buenos Aires	CABA	Buenos Aires, zona rural
Condición CD4+ (cél/s/μl)	Tuberculosis -	Tuberculosis -	Silicosis -	Silicosis -	HIV/sida 230	HIV/sida 10	HIV/sida 23	HIV/sida 89	HIV/sida 20	HIV/Sida 2
Localización	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar y diseminada	Diseminada	Pulmonar	Diseminada	Diseminada
Aislamiento de:	Espustos	Espustos	Espustos	Espustos	Espustos	Espustos hemocultivos	Hemocultivo	Espustos	Hemocultivo, esputo y BAL	Hemocultivo
Radiografía torácica [§]	BCC	BCC	BCC	BCC	USC	Patrón intersticial	Adenopatía hiliar	Patrón intersticial,	Siembra hematógena	Patrón intersticial
Identificación del aislamiento	" <i>M. sherrisii</i> "	" <i>M. sherrisii</i> "	" <i>M. sherrisii</i> "	<i>M. simiae</i>	" <i>M. sherrisii</i> "	<i>M. simiae</i>	<i>M. simiae</i>	" <i>M. sherrisii</i> "	" <i>M. sherrisii</i> "	<i>M. simiae</i>
Sensible a	Cla Cpx	Cla	Cla	No realizado	Cla	Cla	Cla	Cla	Cla	Cla
Tratamiento inicial indicado ^{§§}	Cla Cpx EMB	Cla Cpx EMB	Cla Cpx	Cla Lfx EMB Am	NO.	Cla Cpx EMB	Cla Cpx EMB	Cla Cpx EMB	Cla Cpx EMB	Cla Lfx EMB
Evolución	Crónico	Crónico	Crónico	Fallece	Perdido	Fallece	Fallece	Fallece	Fallece	Alta.

Sexo: M, masculino; F, femenino. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

§U: unilateral; B: bilateral; CC: con cavidad; SC sin cavidad; BAL = lavado bronco alveolar

§§Cla: claritromicina; Cpx: ciprofloxacina; Lfx: levofloxacina; EMB: etambutol; Am: ampicilina

Pudo recabarse información consistente de 10 de los 13 casos registrados. Según se presenta en la Tabla 1, predominó entre ellos el género masculino (9/10). Excepto en un caso, la enfermedad fue diagnosticada en pacientes con enfermedades predisponentes que, en orden de frecuencia, fueron sida, silicosis y tuberculosis previa. La media de edades de los pacientes HIV positivos difirió significativamente respecto de la de los HIV negativos (media \pm DS: 30.5 ± 12.1 y 64.7 ± 6.5 respectivamente; $p < 0.0009$).

En el momento en que se diagnosticó la micobacteriosis, ninguno de los seis casos afectados por HIV/sida había recibido tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) por más de un año y cinco de ellos presentaron recuento de CD₄⁺ por debajo de 100/ μ l. El único caso con recuento mayor no regresó a la consulta luego de diagnosticado.

Un aislamiento no mantuvo su viabilidad en la prueba de sensibilidad. El resto resultó sensible *in vitro* a claritromicina, mientras que sólo uno fue sensible a la quinolona ensayada. Los nueve pacientes tratados recibieron regímenes basados en claritromicina, fluoroquinolonas y etambutol. La respuesta fue muy pobre: cinco fallecieron (cuatro de ellos HIV positivos), tres permanecieron crónicamente enfermos y bacteriológicamente positivos luego de por lo menos 2 años de seguimiento, y solamente uno fue considerado clínica y bacteriológicamente curado.

Discusión

Al igual que en otros lugares del mundo, en la Argentina *M. simiae* y "*M. sherrisii*" son rara causa de enfermedad. Contrariamente a lo observado en Holanda e Israel^{1,2}, existió una manifiesta predominancia del género masculino en la serie de casos estudiada. Pudieron diferenciarse claramente dos grupos: por un lado, pacientes jóvenes, con sida avanzado y enfermedad diseminada que presentaron alta mortalidad; por otro, pacientes con mayor edad cuya condición predisponente fue silicosis o tuberculosis pulmonar previa y que tuvieron evolución crónica.

El tratamiento de *M. simiae* ha sido considerado difícil y su resultado parece tener pobre correlación con el de las pruebas de sensibilidad a fármacos *in vitro*. Se han recomendado sobre una base empírica regímenes basados en claritromicina y fluoroquinolonas, con duración de entre 6 y 12 meses, guiados por la respuesta clínica y bacteriológica. La utilidad potencial de la claritromicina asociada con fluoroquinolona y/o etambutol fue evidenciada en modelo murino. *In vitro*, los aislamientos de *M. simiae* de origen clínico se han mostrado sensibles a ciertas fluoroquinolonas y otros antimicrobianos tales como rifabutin, sulfametoxazol, etionamida, cicloserina, linezolid, y amicacina. Las fluoroquinolonas de más reciente generación (levofloxacin y moxifloxacin) han

demostrado potencial eficacia frente a cepas resistentes a ciprofloxacina^{9,10}. Es difícil conjeturar si los aislamientos de "*M. sherrisii*" presentan un perfil de sensibilidad similar dado el escaso número de casos comunicado.

Los casos infectados por *M. simiae* o "*M. sherrisii*" aquí comunicados respondieron muy pobremente a los regímenes recomendados conteniendo claritromicina, ciprofloxacina y etambutol. La sensibilidad *in vitro* a claritromicina no predijo éxito terapéutico. La escasa efectividad del esquema pudo haber estado condicionada por la falta de una quinolona de mayor actividad antimicobacteriana. Nótese que los aislamientos de la mayoría de los pacientes fueron resistentes a ciprofloxacina, y dado que levofloxacin y moxifloxacin fueron introducidas en la Argentina para el tratamiento de micobacteriosis recién en 2005, fueron escasamente utilizadas en los casos analizados.

Existe el concepto de que la diferenciación a nivel de especie de las micobacterias patógenas no es muy relevante en la clínica, dado que es posible administrar un esquema terapéutico antimicobacteriano al que responden uniformemente, al menos, las micobacterias de lento desarrollo. Por otra parte, es discutible el valor que tienen pequeñas variaciones en las secuencias genómicas para definir nuevas especies de microorganismos y la implicancia clínica que tiene su distinción.

Los aislamientos de cuatro de los casos aquí analizados no desarrollaron pigmentación y, por la morfología de sus colonias y características bioquímicas elementales, pudieron ser confundidos con otras micobacterias mucho más frecuentes en patología humana, como las del complejo *Mycobacterium avium*. Esto pudo haber sucedido en anteriores estudios que investigaron la frecuencia de micobacterias ambientales¹¹. Este análisis retrospectivo muestra que la identificación rápida de las micobacterias del grupo *M. simiae*, por métodos moleculares, es de utilidad clínica para advertir al médico tratante la dificultad que está enfrentando, especialmente cuando la enfermedad se presenta en pacientes gravemente inmunodeprimidos que tienen rápida evolución fatal. En cambio, no parecería ser crítica la diferenciación entre *M. simiae* y "*M. sherrisii*" para el manejo de los casos, ya que no pudieron identificarse características clínicas diferenciales entre los pacientes afectados por una u otra micobacteria. Sin embargo, sería necesario reunir información sobre un número mayor de casos para validar esta conclusión.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto de este trabajo.

Bibliografía

1. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *Eur Respir J* 2008; 31: 106-9.

2. Maoz C, Shitrit D, Samara Z, et al. Pulmonary *Mycobacterium simiae* infection: comparison with pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 945-50.
3. Selvarangan R, Wu W, Nguyen TT, et al. Characterization of a novel group of Mycobacteria and proposal of *Mycobacterium sherrisii* sp. nov. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 52-9.
4. Gamperli A, Bosshard PP, Sigrist T, et al. Pulmonary *Mycobacterium sherrisii* in a human immunodeficiency virus type 1-infected patient. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4283-5.
5. Lourlergue P, Lamontagne F, Vincent V, Rossier A, Pialoux G. *Mycobacterium sherrisii*: a new opportunistic agent in HIV infection? *AIDS* 2007; 21: 894.
6. Crump JA, van Ingen J, Morrissey AB, et al. Invasive disease caused by nontuberculous mycobacteria, Tanzania. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 53-5.
7. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 175-8.
8. CLSI Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard. CLSI (NCCLS) document M24-A CLSI, Wayne, Pa, USA, 2003
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
10. Valero G, Moreno F, Graybill JR. Activities of clarithromycin, ofloxacin, and clarithromycin plus ethambutol against *Mycobacterium simiae* in a murine model of disseminated infection. *Antimicrob Agent Chemother* 1994; 38: 2676-7
11. Di Lonardo M, Isola NC, Ambroggi M, de Bianchi AM, de Kantor IN. Non tuberculous mycobacteriosis in Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1981; 41: 419-22.

A partir de 1860 la biología había logrado hegemonizar el campo de las ciencias, logrando el predominio sobre los estudios físicos y matemáticos. Probablemente el fundamento de esta situación proviniera de que tanto biólogos como sociólogos tenían ciertas claves importantísimas: el conocimiento de las leyes del desarrollo de la vida humana unos, y el desarrollo del cuerpo social los otros.

En la Argentina hubo asombrosos esfuerzos por constituir una base adecuada al desarrollo científico europeo. En 1872, en el departamento de Ciencias Exactas de la Universidad de Buenos Aires se constituyó la Sociedad Científica Argentina, por inspiración del entonces estudiante Estanislao S. Zeballos. Zeballos había expuesto la necesidad de "fundar una sociedad que sirviera de centro de unión y de trabajo para las personas que desearan servir al desarrollo de las ciencias y sus aplicaciones".

Félix Luna (1925-2009)

Félix Luna. La época de Roca (1880-1910). Ed. La Nación (2ª Ed.) 2003, p 103-4