

Linfadenitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis*

Fernando de Juan Martín

Servicio de Infecciosas. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor; 2010; 40: 40-42]

RESUMEN

La tuberculosis por *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) es una zoonosis que afecta a la especie humana en todo el mundo. Infecta al ganado vacuno que puede transmitir este agente a la especie humana al consumir leche no pasteurizada, también puede ser transmitido entre humanos por vía inhalatoria. *M. bovis* puede causar linfadenitis cervical sin enfermedad pulmonar. A su vez produce una pirazinamidasa que inactiva la acción terapéutica de la pirazinamida, por lo que es necesario su identificación ya que la pirazinamida no debe ser incluida en la pauta de tratamiento. Presentamos el caso de un niño de 2 años de edad, nacido en Marruecos pero viviendo en Soria (España), que presenta una linfadenitis cervical derecha en la que, en el examen del aspirado realizando punción con aguja fina (PAAF), se observaron BAAR, que se identificaron como *M. bovis*.

PALABRAS CLAVE

Linfadenitis cervical, Tuberculosis bovina.

Cervical lymphadenitis due to Mycobacterium bovis

ABSTRACT

Tuberculosis due to M. bovis is a zoonosis that affects humans all around the world. Primarily it infects cattle which can transmit the agent to humans, and can also be transmitted among humans. M. bovis may cause acute cervical lymphadenitis without pulmonary disease. It produces a pyrazinamidase and its identification is required because pyrazinamide should not be included in the treatment regimen. Accurate speciation is important to select the antibiotic regimen. We introduce here a 2-year-old baby, who was born in Morocco but lives in Soria (Spain). He had a right cervical lymph node. Examination of aspirate revealed bacilli identified as M. bovis.

KEYWORDS

Cervical lymphadenitis, Bovine tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

M. bovis es el agente causal de la tuberculosis en animales salvajes y domésticos y en ocasiones también en la especie humana. El ganado bovino es el principal reservorio de esta especie. El contagio a la especie humana se realiza generalmente por la ingesta de leche no pasteurizada y se observa principalmente en inmigrantes provenientes de países con tasas elevadas de infección del

ganado. La enfermedad se suele manifestar más frecuentemente en forma de linfadenitis cervical y afectación abdominal⁽¹⁻³⁾.

Varón de 2 años de edad, hijo de padres inmigrantes procedentes de Marruecos, donde viaja periódicamente siendo el último viaje hace 4 meses. A un primo hermano se le diagnóstico 2 meses antes de linfadenitis cervical por *M. bovis*.

Correspondencia: Fernando de Juan Martín

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Sección de Enfermedades Infecciosas

Isabel la Católica 1-3. 5008-Zaragoza

e-mail: fjuan@salud.aragon.es

Recibido: junio de 2010. Aceptado: junio de 2010

El paciente es controlado en el Hospital «Virgen del Mirón» de Soria, donde es derivado desde su Centro de Salud por presentar una adenopatía cervical derecha de varios meses de evolución y de 4 x 4 cm de tamaño, no adherida a planos profundos.

La ecografía mostró un nódulo de 4,2 x 2,7 x 2 cm hipoeoica con un centro graso. En el TAC cervical se observó una masa cervical derecha que parecía estar formada por dos grandes adenopatías, de unos 4 cm de diámetro la adenopatía externa y de 2,2 cm la adenopatía interna parafaríngea. Ambas presentaban múltiples zonas de hipocaptación compatibles con necrosis ganglionar.

El Mantoux fue de 15 mm y la PAAF realizada mostró una necrosis caseosa compatible con etiología tuberculosa.

Se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida.

En las muestras de jugo gástrico se aisló *M. bovis* resistente a pirazinamida, observándose al mismo tiempo un aumento significativo del tamaño de la adenopatía, por lo que se remitió al Hospital Infantil Universitario Miguel Servet.

Al Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Miguel Servet se remitieron tres muestras de aspirado gástrico y dos de PAAF; en las baciloscopias realizadas en estas muestras se observaron escasos BAAR alterados morfológicamente.

Las muestras recibidas fueron procesadas por el método de descontaminación de N-acetil-L-cisteína y concentradas tras su procesamiento, se inocularon en los frascos de cultivo (BacT/ALERT® MP, bioMerieux) y el sedimento restante se guardó congelado para poder realizar otras determinaciones por genética molecular, como identificación y detección de genes de resistencia para isoniazida y rifampicina.

Todos los cultivos fueron negativos, probablemente porque los BAAR observados no estuvieran viables, debido al tratamiento recibido y a que *M. bovis* presenta mayor dificultad de crecimiento en los medios de cultivo habituales, aunque los utilizados en nuestro laboratorio están preparados para ello.

Ante los resultados negativos de los cultivos, realizamos del sedimento congelado la detección de RNA de *M. tuberculosis complex* con el GenoType®Mycobacteria Direct (HAIN LIFESCENCE) con resultado positivo para *M. tuberculosis complex*. Seguidamente realizamos el GenoType®MTBC que está diseñado para diferenciar entre las especies del complejo tuberculoso, en cultivo positivo. Puesto que se trataba de un sedimento congelado, y no de un cultivo positivo, aumentamos en número de ciclos en el programa del termociclador recomendado por el fabricante, hasta un total de 40 ciclos, y conseguimos una identificación como *M. bovis*. Por último, con el test GenoType®MTBDRplus que detecta las resistencias a isoniazida y rifampicina por las mutaciones



Figura 1. Linfadenitis cervical fistulizada.

más frecuentes en los genes que las codifican: katG e inhA para isoniazida y rpoB para rifampicina, obtuvimos un resultado de sensibilidad a ambos fármacos, al no detectar ninguna mutación, ni ninguna ausencia del genotipo salvaje para los genes testados. No se pudo realizar la sensibilidad a pirazinamida por no disponer de ese test, tampoco se pudo realizar el antibiograma al no conseguir crecimiento de la micobacteria. Una vez conocida que la etiología era debida a *M. bovis*, se modificó el tratamiento y se continuó con isoniazida, rifampicina, etambutol y amikacina. Posteriormente se prolongó el tratamiento con isoniazida más rifampicina.

A los 3 meses la adenopatía se mantenía con un tamaño parecido y fistulizó y se procedió a su extirpación quirúrgica (figura 1).

El estudio anatomopatológico mostró una linfadenitis granulomatosa necrotizante con trayecto fistuloso a piel.

En el estudio microbiológico, se observaron escasos BAAR alterados morfológicamente, cultivo para micobacterias negativo, y la detección de RNA para *M. tuberculosis complex* resultó positiva, los mismos resultados que anteriormente.

La evolución a los 3 meses de la exéresis es satisfactoria, observándose solamente una cicatriz ligeramente antiestética, por lo que es remitida para control al servicio de cirugía estética.

DISCUSIÓN

Dentro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* se agrupan diferentes micobacterias que causan enfermedad en el hombre y en los animales. Este complejo se compone de las especies *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. canettii*⁽⁴⁾. La especie *M. bovis* ha sido subdividida recientemente en *M. bovis subsp. bovis*, resistente a pirazinamida (PZA) y *M. bovis subsp. caprae*, sensible a PZA9-11.

La vacuna BCG está elaborada a partir de una cepa de *M. bovis* que por sucesivos pases ha perdido poder patógeno y conserva su capacidad inmunógena. En la actualidad es la única vacuna existente contra la tuberculosis.

El *M. bovis* es el más frecuente de este grupo en nuestro medio. En el año 2006 sobre un total de 2.164 cepas de *M. tuberculosis* estudiadas en Laboratorio de Referencia de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, se identificaron: *M. africanus* 3, *M. bovis* 5 y *M. tuberculosis* 2.156.

M. bovis se caracteriza por ser resistente a pirazinamida debido a un cambio del nucleótido guanina por citosina, lo que origina la sustitución del aminoácido histidina por ácido aspártico, lo que da lugar a la inactivación de la pirazinamidas: enzima necesaria para convertir la pirazinamida en su principio activo⁽⁵⁾.

La tuberculosis bovina es un problema importante en la economía y en la sanidad veterinaria. La Comunidad Económica Europea clasifica la tuberculosis bovina como de categoría I «Enfermedad animal con importancia sobre la salud pública».

El programa de lucha en España se inicia de forma sistemática a partir de 1986 tras la incorporación de nuestro país a la CEE. El avance conseguido con el Programa Nacional de Erradicación de la Tuberculosis Bovina a lo largo de los años ha supuesto beneficios importantes no sólo para la economía y la sanidad animal, sino también para la seguridad alimentaria y la salud pública. Se ha integrado con los programas de inspección en el control sanitario de la carne y el tratamiento térmico de la leche y productos lácteos^(2,3).

En España, estas campañas están cofinanciadas por la Comunidad Europea y se basan en la prueba de la tuberculina con PPD bovino y el sacrificio de los animales infectados. Estas campañas han supuesto una disminución importante de la enfermedad en el ganado bovino y de

los casos de enfermedad en humanos, prácticamente la misma que en el resto de países desarrollados. En España la prevalencia de tuberculín-positivos en la cabaña vacuna era de 1,38% en el año 1996 y descendió a 0,49 en el año 2007. La incidencia sigue disminuyendo pero todavía se considera muy elevada cuando se compara con la mayoría de los países europeos^(6,7).

La tuberculosis por *M. bovis* en la especie humana es característica de los países en vías de desarrollo. En nuestro medio es muy infrecuente y la mayoría de los casos ocurren en niños inmigrantes procedentes de países donde todavía existe una alta prevalencia de tuberculosis bovina y no se realiza la pasteurización de la leche^(8,9).

La enfermedad suele presentarse como tuberculosis extrapulmonar, especialmente como linfadenitis cervical y menos frecuente como tuberculosis abdominal que incluye la infección del peritoneo, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y el páncreas⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

El tratamiento de la linfadenitis cervical es el mismo, en líneas generales, que el de la tuberculosis pulmonar. Debe iniciarse empíricamente con cuatro fármacos, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o un aminoglucósido.

Una vez aislada la micobacteria, si se identifica como *M. bovis*, debido a su resistencia a pirazinamida debe suspenderse este fármaco y continuar con los tres restantes hasta completar dos meses de tratamiento, para continuar con isoniazida y rifampicina durante 4 meses más⁽¹²⁾. Cuando la evolución no es favorable y persiste la adenopatía, hay que recurrir a la exéresis quirúrgica.

En nuestro caso se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida que se modificó por isoniazida, rifampicina, etambutol y amikacina al identificarse la micobacteria como *M. bovis*, hasta completar 2 meses, y se continuó con isoniazida más rifampicina durante 4 meses más. La evolución en nuestro caso fue tórpida con fistulización de la misma, necesitando la extirpación de la adenopatía.

BIBLIOGRAFÍA

- Scorpio A, Collins D, Whipple D et al. Rapid differentiation of bovine and human tubercle bacilli based on a characteristic mutation in bovine pyrazinamidase gene. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 106-110.
- Thoen C, LoBue P, Kantor I. The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Vet Microbiol* 2006; 112: 339-345.
- O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: S1-46.
- Herrera-León L, Pozuelo-Díaz R, Molina T, et al. Aplicación de métodos moleculares para la identificación de las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 496-502.
- Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis* 2001; 81: 71-77.
- Programa de erradicación de la tuberculosis bovina presentado por España para los años 2009-2010. Dirección General de Recursos Agrícolas y Ganaderos. Subdirección General de Producción Ganadera. Ref: PN TB 2009-2010.
- Benito J, March P, Balfagón P, Cayla J. Tuberculosis bovina en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 475-479.
- Alfayate S, Piñero J, Montero MT, Mula JA, Paredes P, Zarauz JM. Enfermedad tuberculosa por *Mycobacterium bovis* en la región de Murcia. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 327-330.
- Rodríguez E, Sánchez LP, Pérez S, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1536-1541.
- Lavas M, Moonan P, Cowan L, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the the United States, 1995-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 168-175.
- Yellin L. *Mycobacterium bovis* versus *Mycobacterium tuberculosis* as a cause of acute cervical lymphadenitis without pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 590-591.
- Ruiz-Manzano JR, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Cayla J et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 551-566.