

TEMA 30-31. GENERO MYCOBACTERIUM. M. TUBERCULOSIS, M. LEPRAE Y MICOBACTERIAS ATIPICAS.

CASO CLINICO

Mujer hispana de 32 años acude al médico debido a un cuadro de varias semanas de duración con tos y pérdida de peso de 6,7Kg. Además, presenta sudoración nocturna, episodios febriles y fatiga. A pesar del tratamiento con eritromicina prescrito por su médico de familia debido a la sospecha de neumonía, la fiebre y la tos han empeorado progresivamente. La paciente también señala que en ocasiones elimina con la tos un esputo manchado con sangre. La paciente emigró de Venezuela a Estados Unidos 3 años antes de que comenzara la enfermedad, y vuelve a menudo a Venezuela a visitar a sus familiares.

En la exploración física presentó una temperatura de 38,6°C, pulso 96/min, frecuencia respiratoria 18/min, presión arterial 112/60 mmHg y se detectaron estertores bilaterales y linfadenopatía. Las pruebas analíticas no revelaron nada significativo y en los estudios de imagen la radiografía de tórax mostró infiltrados en el lóbulo superior derecho.

La paciente es hospitalizada para estudio. Se realiza prueba de la tuberculina (Mantoux) que es positiva a las 48 horas. Se hace una tinción de Ziehl-Neelsen de una muestra de esputo que revela la presencia de BAAR y posteriormente se siembra previa descontaminación en medios para micobacterias.

Agente etiológico: *M.tuberculosis*

CASO CLINICO

Paciente de 41 años de origen Panameño, refiere que hace 15 años presentó un cuadro caracterizado por máculas eritematosas de la cintura hacia arriba que le aparecieron súbitamente y a los tres meses desaparecieron, 10 años después cursó con reactivación de carácter generalizado, acompañado por dolor óseo, fiebre y pérdida de peso de 18Kg aproximadamente. Cursó con remisión espontánea. Acude actualmente al hospital por signos similares de dos meses de evolución.

El examen físico revela deformación del tabique nasal sin secreciones, sin lesiones ni deformaciones en boca y oído, sin adenopatías, manos con úlceras no dolorosas múltiples en los dedos, acortamiento de las falanges distales, extremidades inferiores normales con pequeña úlcera plantar derecha indolora. Engrosamiento de ambos nervios cubitales. Anestesia, pérdida de sensibilidad al frío, calor y dolor en tronco y extremidades, asociadas a lesiones en piel, placas eritematosas infiltradas generalizadas y simétricas en cara, extremidades y tronco.

Pruebas analíticas: Hb: 11,3 g/d, Hcto: 35%, leucocitos 4,700, plaquetas: 309,000 y una bioquímica normal. Se realizó una baciloscopia directa que fue negativa.

Se realizó posteriormente una biopsia de piel que reveló BAAR tras una tinción de Ziehl-Neelsen.

Agente etiológico: *Mycobacterium leprae*

Género *Mycobacterium*

El Género *Mycobacterium* está compuesto por numerosas especies. Son bacilos rectos, gram positivos (aunque se tiñen con dificultad con ésta técnica), aerobios, inmóviles, de crecimiento lento. La tinción de Ziehl Neelsen, pone de manifiesto una de sus características importante: su ácido alcohol resistencia. Suelen necesitar medios de cultivo especiales debido a sus requerimientos nutritivos.

Mycobacterium tuberculosis, *M bovis*, *M africanum* son los agentes etiológicos de la tuberculosis en el hombre y forman el llamado “complejo tuberculosis”

M leprae, es el causante de la lepra y las *Micobacterias* atípicas, son micobacterias distintas de las anteriores, algunas de las cuales, son capaces de producir enfermedades en el hombre.

Mycobacterium tuberculosis. (Roberto Koch, 1882)

Es el principal causante de la tuberculosis junto con *M. bovis* y *M. africanum* que la producen con mucha menor frecuencia.

A pesar de que la tuberculosis es una enfermedad conocida desde la antigüedad, sólo a partir de la mitad del siglo XX se producen avances diagnósticos y terapéuticos significativos, que permiten conseguir una importante disminución de la tuberculosis sobre todo en los países desarrollados.

Características generales: Bacilo delgado recto o ligeramente curvo, aerobio estricto, ácido-alcohol resistente, no forma esporas, no capsulado, crecimiento lento. Cord factor, presente en la capa de lípidos superficiales (se asocia con la disposición acordonada de cepas virulentas). Muy resistente a la desecación y más resistente a la desinfección química que otras bacterias no esporuladas.

Determinantes de patogenicidad: El principal factor de patogenicidad es el cord factor y los sulfolípidos que aumentan la toxicidad del cord factor.

Patogenia: La vía de transmisión habitual es aérea, por lo que el contagio se produce a partir de enfermos con tuberculosis pulmonar o laríngea y depende de la cantidad de bacilos eliminados y de la intimidad del contacto.

Los bacilos son transportados por pequeñas partículas de aerosoles, que al ser inhaladas, pueden llegar a los alvéolos pulmonares y si no son eliminados por los macrófagos, se extienden a los ganglios linfáticos formando el Complejo primario que consiste en un infiltrado parenquimatoso con adenopatía regional.

Esta infección inicial se denomina infección primaria o primoinfección tuberculosa. En la mayoría de los casos pasa inadvertida, pero a veces se manifiesta con síntomas y signos leves, como ligera elevación de la temperatura, fatiga, adelgazamiento, palidez o alteración del estado general.

La mayoría de las veces ésta lesión evoluciona hacia la curación, pero en un pequeño porcentaje de casos (aproximadamente el 10%) se desarrollará la enfermedad tuberculosa o tuberculosis posprimaria. Esto se produce con más frecuencia en los dos primeros años a partir del contagio.

El resto de las personas que han tenido contacto con *M. tuberculosis*, no padecerá la enfermedad, aunque en ellos se ha producido la infección primaria que provoca al cabo de unas semanas, una respuesta inmunitaria celular, que se pone de manifiesto por una reacción positiva a la prueba de la tuberculina.

La tuberculina es un extracto de un cultivo líquido de *M. tuberculosis*. La prueba se realiza mediante la reacción de Mantoux que consiste en una inyección intradérmica en la cara anterior del antebrazo, de un derivado proteico purificado de tuberculina (2 UT de PPD RT-23). La lectura se realiza a las 48-72 horas midiendo el diámetro de la induración. Una prueba positiva (\Rightarrow 5 mm de induración) sugiere la presencia de una infección.



Fig.4 Intradermoreacción de Mantoux.

El riesgo de desarrollar tuberculosis activa aumenta en pacientes con SIDA(x170), en pacientes con infección por VIH (x110), en pacientes con silicosis (x30) y en otras inmunodepresiones(x4-16).

Manifestaciones clínicas: La localización de la tuberculosis es en la mayoría de los casos pulmonar. Sin embargo como enfermedad sistémica puede afectar a cualquier órgano debido a que durante la primoinfección, los bacilos pueden llegar a través de la sangre a cualquier órgano o sistema, produciéndose posteriormente una reactivación de éstos focos extrapulmonares.



Fig.1 Enfermo de tuberculosis.

La tuberculosis pulmonar puede cursar en un principio de forma asintomática o presentar síntomas inespecíficos como astenia, anorexia y febrícula. En otras ocasiones aparece como una gripe o un catarro persistente que no responde a los tratamientos, o como un cuadro de fiebre de origen desconocido. La aparición de dolor torácico, tos productiva o expectoración hemoptoica, orienta más hacia un diagnóstico de tb.



Fig.2 Tuberculosis pulmonar.

La tuberculosis de otras localizaciones puede cursar con una sintomatología propia del lugar de la infección: infección urinaria con piuria y cultivo negativo, linfadenitis, osteomielitis, meningitis, pericarditis...etc.



Fig.3 Tuberculosis cutánea verrucosa.

Diagnóstico microbiológico: El estudio microbiológico es el que proporciona el diagnóstico etiológico, mediante la realización del cultivo e identificación del microorganismo aislado como perteneciente al “complejo tuberculosis”.

Las muestras para el examen bacteriológico dependerán de la localización de la tuberculosis. Se recogerán en recipiente estéril, de plástico desechable con boca ancha y cierre hermético. Se recomienda en esputos y orinas recoger muestras durante dos-tres días consecutivos.

El examen microscópico de la muestra teñida con la técnica de Ziehl-Neelsen o con colorantes fluorescentes (auramina) permite, si se observan bacilos ácido-alcohol resistentes, obtener un diagnóstico de presunción. Aproximadamente la mitad de los enfermos con tuberculosis pulmonar pueden tener una baciloscopia positiva.

A pesar de la lentitud en el crecimiento (3-8 semanas en medios sólidos), es necesario realizar el cultivo de todas las muestras, ya que su sensibilidad es mayor que la de la microscopía y por otra parte, una vez obtenido el aislamiento, permite la identificación de *M. tuberculosis* y la realización de pruebas de sensibilidad si fueran necesarias.

Las muestras no estériles, necesitan una descontaminación previa a la siembra, con el objeto de inhibir el crecimiento de otras bacterias que se puedan encontrar en la muestra y que al crecer más rápidamente que las micobacterias, entorpecerían o impedirían su crecimiento. Los medios de cultivo sólidos más empleados son Lowenstein-Jensen, Coletsos y 7H11 de Middlebrook.

En los últimos años, se están empleando medios líquidos con monitorización continua automática, con los que se obtiene un crecimiento más rápido, aproximadamente la mitad de tiempo que con los medios sólidos.

La prueba de niacina y la reducción de nitratos a nitritos es positiva en *M. tuberculosis* y la producción de catalasa a 68° negativa. Estas son las pruebas bioquímicas utilizadas para su identificación. Actualmente también se puede identificar de forma rápida y directamente del medio de cultivo líquido, mediante sondas de DNA. También hay técnicas de amplificación genética que identifican *M tuberculosis* complex directamente de la muestra si bien su sensibilidad no es muy alta.

Las pruebas de sensibilidad antibiótica de *M. tuberculosis* son técnicamente complejas, debido a su lento crecimiento y a que en las lesiones tuberculosas hay una población bacilar que no es homogénea. La indicación de éstas pruebas es: mala evolución clínica, enfermos crónicos, fracasos terapéuticos o enfermos infectados por el VIH.

Tratamiento: El tratamiento de la tuberculosis se basa en dos principios fundamentales: debe realizarse con varios antibióticos y durar un tiempo suficiente para eliminar a todas las poblaciones bacilares. Los fármacos de primera línea son: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y

estreptomina. Se absorben bien por vía oral (excepto estreptomina), buena distribución en tejidos incluso SNC (excepto etambutol) y son bactericidas (excepto etambutol).

La asociación isoniacida-rifampicina, constituye la base de la quimioterapia antituberculosa y es indispensable en los tratamientos de corta duración.

Para el tratamiento de las tuberculosis iniciales, la pauta terapéutica recomendada es Isoniacida+Rifampicina+Pirazinamida durante dos meses, al cabo de los cuales se retira la Pirazinamida y se continúa con Isoniacida y Rifampicina 4 meses más, con lo que la duración del tratamiento es de seis meses. En algunos casos como pacientes VIH +, o en meningitis se recomienda prolongar el tratamiento 9 meses con los mismos fármacos.

Si no se puede utilizar alguno de éstos antimicrobianos, sustituir por etambutol, prolongando el tiempo de tratamiento.

La resistencia de *M. tuberculosis* es de tipo cromosómico y se distingue entre resistencia primaria que aparece en cepas aisladas de pacientes que nunca han sido tratados de tuberculosis y la resistencia secundaria o adquirida, que aparece en cepas de pacientes anteriormente tratados con fármacos antituberculosos (uso incorrecto).

En las tuberculosis con resistencias a varios antimicrobianos, puede ser necesario utilizar fármacos de segunda línea como amicacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, PAS, que son más tóxicos y menos activos que los de primera línea.

Existe una vacuna (BCG) constituída por bacilos vivos atenuados, procedentes de una cepa madre del bacilo bovino de Calmette-Guérin. Su inmunogenicidad es muy controvertida.

Mycobacterium leprae

Descubierto por Hansen en 1874, es el agente productor de la lepra. Es un bacilo incurvado, que se caracteriza por multiplicarse con extraordinaria lentitud y no poderse cultivar en medios artificiales.

Determinantes de patogenicidad: Parásito intracelular obligado que se multiplica dentro de los macrófagos, en especial en los histiocitos y en las células de Schwann. Tiene especial afinidad por los nervios.

Patogenia: Es una enfermedad infecciosa crónica escasamente contagiosa con afectación de los nervios periféricos, piel y en ocasiones otros órganos. El único reservorio es el hombre. La transmisión se realiza mediante contacto directo y la puerta de entrada es la piel. Se requiere un contacto íntimo y prolongado para su transmisión y suele producirse en la infancia o adolescencia.

Clínica: El período de incubación es difícil de determinar aunque se estima que puede ser entre dos y siete años. El comienzo del cuadro clínico es insidioso, en forma de lepra indeterminada, que se caracteriza por la inespecificidad de las lesiones histológicas y escasos síntomas generales (máculas eritematosas anestésicas en cara, nalgas o extremidades). Si el enfermo tiene una inmunidad celular bien desarrollada, evolucionará hacia lepra tuberculoide (TT), de curso benigno y que sólo afecta a piel y nervios periféricos.



Fig.1 Lepra tuberculoide



Fig.2 Lepra tuberculoide

Si la inmunidad celular está mal desarrollada, evolucionará hacia lepra lepromatosa (LL), de curso desfavorable y que afecta además de piel y nervios periféricos, a otros órganos (lepromas). También existen formas borderline (BT, BB, BL) o intermedias entre las dos anteriores.



Fig.3 Lepra lepromatosa .



Fig.4 Lepra lepromatosa.

Diagnóstico microbiológico: Al no poder cultivarse, el diagnóstico debe ser directo mediante tinción de Ziehl Neelsen buscando bacilos ácido-alcohol resistentes en lesiones cutáneas y en raspado de mucosa nasal.

La reacción de Mitsuda, indica el estado inmunológico y es una intradermorreacción realizada con lepromina, que se considera positiva si en la lectura realizada a las tres semanas, aparece un nódulo de 3 mm.

El tratamiento es de larga duración y se realiza con dapsona-rifampicina-clofazimina en pacientes con lepra lepromatosa y dapsona-rifampicina en pacientes con lepra tuberculoide.

Micobacterias atípicas

Son especies de micobacterias distintas de las que producen tuberculosis o lepra. Algunas son saprofitas (*M. gordonae*, *M. terrae*) y otras tienen poder patógeno para el hombre pudiendo producir enfermedades denominadas micobacteriosis.

Se pueden clasificar en:

Grupos de crecimiento lento:

Grupo I: fotocromógenas: sus colonias producen pigmento al ser expuestas a la luz

Grupo II: escotocromógenas: sus colonias son pigmentadas tanto en la luz como en la oscuridad.

Grupo III: no cromógenas: las colonias no son pigmentadas.

Grupos de crecimiento rápido

Grupo IV, V y VI: de crecimiento rápido: crecen entre tres y cinco días. Pueden ser fotocromógenas (IV), escotocromógenas (V) o no cromógenas (VI)

Las principales micobacterias atípicas potencialmente patógenas para el hombre son:

M. kansasii

M. marinum

M. scrofulaceum

M. szulgai

M. xenopi

M. ulcerans

M. avium intracellulare

M. malmoense

M. fortuitum

M. chelonae

Cualquier órgano puede ser afectado por las micobacteriosis, no obstante ante el aislamiento en un producto patológico de una micobacteria atípica se deben aplicar los siguientes criterios para confirmar la existencia de una micobacteriosis:

- Que exista cuadro clínico que pueda ser producido por la micobacteria aislada.
- Que no se aislen simultáneamente ninguna especie del complejo *M.tuberculosis*.
- Que se aísle la misma micobacteria en varias muestras
- Que el número de colonias sea abundante para descartar una posible contaminación.



Fig.5 Lesiones cutáneas causadas por una micobacteriosis atípica.

Diagnóstico: Para el diagnóstico microbiológico se utilizan las mismas tinciones (Ziehl Neelsen) y las mismas técnicas y medios de cultivo que para el diagnóstico de *M. tuberculosis*. La identificación a veces es compleja y se utilizan pruebas bioquímicas y de biología molecular.

El tratamiento es difícil y se podrá realizar en ocasiones con fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis a ser posible de primeras línea. Otras veces se recurrirá a otros antimicrobianos como quinolonas, claritromicina, o amikacina.

Tema 30:

*Fotos: -Fig.1 enlineadirecta.info
-Fig.2 www.mbeneumologia.org
-Fig.3 www.dermis.multimedica
-Fig.4 www.ecosur.mx

Tema 31:

*Fotos: -Fig.1 www.uaq.mx
-Fig.2 www.medicinageneral.galeon.com
-Fig.3 www.conganat.unitet
-Fig.4 www.conganat.uninet
-Fig.5 www.dermis.multimedica.es

