

Utilidad de antibioticoterapia asociada a cirugía en el tratamiento de adenopatías por micobacterias no tuberculosas

F.J. Sanz Santaefemia^a, J.T. Ramos Amador^b, E. Giangaspro^b, J.M. Sánchez Granados^b, E. Palenque^c y M.I. González Tomé^b

^aCentro de Salud Baviera. Área 2. Instituto Madrileño de la Salud. Madrid. España.

^bUnidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. ^cServicio de Microbiología. Unidad de Micobacterias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Antecedentes

Las infecciones por micobacterias atípicas (también denominadas no tuberculosas [MNTB] o más recientemente ambientales) están desempeñando en los últimos tiempos un papel preponderante en el diagnóstico diferencial de las adenitis en niños inmunocompetentes.

Objetivos

Los objetivos de este estudio han sido describir las características clinicopatológicas de las adenopatías por MNTB y evaluar el posible efecto de la terapia antibiótica asociada a cirugía.

Métodos

Se presentan 8 casos recogidos en 5 años, todos ellos con afectación cervical. Todos recibieron antimicrobianos combinados junto a cirugía en seis de los casos. En los dos restantes, en uno existió negativa por parte de los padres del paciente y en otro se mantuvo una actitud expectante.

Resultados

La evolución fue satisfactoria en todos los pacientes menos uno de los no tratados quirúrgicamente.

Conclusiones

La asociación prolongada de dos antibióticos siendo uno de ellos claritromicina junto al tratamiento quirúrgico presenta una adecuada tolerancia y podría ser de utilidad en linfadenitis cervical por MNTB.

Palabras clave:

Micobacterias no tuberculosas. Antibioticoterapia. Linfadenopatía.

USEFULNESS OF CHEMOTHERAPY ASSOCIATED WITH SURGERY IN THE MANAGEMENT OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL ADENITIS

Background

In recent years, lymphadenitis caused by atypical mycobacteria (also called nontuberculous mycobacteria [NTMB] or, more recently, environmental) have played a significant role in the differential diagnosis of adenitis in non-immunocompromised children.

Objectives

To describe the clinical and pathological findings in childhood NTMB adenitis and study the possible usefulness of antimicrobial therapy in addition to surgery.

Methods

We present eight cases of neck lymphadenitis occurring over a 5-year period. All of the children received combined chemotherapy, and six also underwent surgery. Of the two remaining patients, the parents of one child refused surgery and a watchful approach was adopted in the other.

Results

Complete clinical recovery was achieved in all patients except one who did not undergo surgery.

Conclusions

Prolonged administration of two antibiotics (of which one must be clarithromycin) in addition to surgery was well-tolerated and could be useful in patients with NTMB neck lymphadenitis.

Key words:

Nontuberculous mycobacteria. Chemotherapy. Lymphadenopathy.

Correspondencia: Dr. F.J. Sanz Santaefemia.

Pío Baroja, 4, Ch 44.

28660 Boadilla del Monte. Madrid. España.

Recibido en febrero de 2004.

Aceptado para su publicación en octubre de 2004.

INTRODUCCIÓN

La adenitis cervical es una patología bien definida en niños habitualmente secundaria a infección por cocos grampositivos. En los últimos tiempos las micobacterias, especialmente las no tuberculosas [MNTB] están cobrando especial importancia en su incidencia, siendo de ellas *Mycobacterium avium complex* responsable del 70-90% de casos¹. El tratamiento de elección es quirúrgico^{2,3}, si bien las resecciones incompletas suelen conducir a la formación de abscesos con drenaje intermitente⁴. Dada la pertinaz resistencia de estos microorganismos a los anti-tuberculosos habituales⁵ se han ensayado terapias prolongadas con macrólidos^{1,6} asociados a fluoroquinolonas o tuberculostáticos de primera línea⁵⁻⁷. Comunicamos 8 casos de linfadenopatía causada por MNTB cuyo manejo fue quimioterapia antimicrobiana combinada (claritromicina más ciprofloxacino o etambutol) asociada a tratamiento quirúrgico en seis de ellos.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Se revisaron retrospectivamente historias clínicas de niños con adenitis por MNTB desde octubre de 1994 a enero de 2000 en un hospital infantil de la zona sur de la Comunidad Autónoma de Madrid. Todos los niños fueron seguidos de acuerdo a un protocolo previamente establecido donde se recogían datos de filiación, hemograma, bioquímica básica, radiología de tórax, prueba de la tuberculina y biopsia ganglionar. Todos los pacientes presentaron adenitis cervical única o múltiple afectando cadena yugular. Los criterios diagnósticos incluyeron cultivo positivo o clínica sugerente más hallazgos histopatológicos compatibles. Ocho niños (7 mujeres y 1 varón) de entre 2 y 6 años de edad (mediana, 51 meses) fueron diagnosticados y tratados de adenopatía cervical por micobacteria atípica durante el período de estudio. El diagnóstico se estableció en virtud de cultivo positivo en 5 casos (tres por *M. avium complex*, uno por *M. scrofulaceum* y uno por cepa no tipificada) y en los 3 restantes obedeció a hallazgos histopatológicos (necrosis caseosa, granulomas y células gigantes multinucleadas tipo Langhans)

más signos clínicos compatibles. El hemograma, la bioquímica básica y la radiografía de tórax no arrojaron ningún dato de interés. Seis de los pacientes habían recibido tratamiento betalactámico previo al considerar que la adenitis podría deberse a infección bacteriana. La reacción a tuberculina PPD-RT23 resultó mayor de 5 mm en 5 de los niños. El tiempo de demora diagnóstica fue de unos 30 días de media. El tratamiento farmacológico fue claritromicina en dosis de 15 mg/kg/día en dos dosis más ciprofloxacino a 20 mg/kg/día en dos dosis en 7 pacientes o etambutol a 25 mg/kg/día en dosis única en el último de ellos. El tiempo de terapia osciló entre los 3 y los 7 meses (mediana, 4,5 meses) siendo la tolerancia oral excelente; el único efecto adverso reseñable fue una tendinitis aquilea a los 3 meses de terapia que se atribuyó a ciprofloxacino, lo que condujo a la retirada del fármaco con remisión del cuadro en 7 días, continuando con claritromicina aislada un mes más y objetivando curación final. Se realizó cirugía en seis de los pacientes, dos de ellos durante el tratamiento médico y tres después de finalizarlo, tras comprobar la pobre respuesta con tratamiento médico aislado. La exéresis fue completa sin secuelas cutáneas o sistémicas de relevancia. El éxito terapéutico se alcanzó en siete de los niños (87,5%) con recuperación clínica absoluta, destacando un fracaso ocurrido en uno de los pacientes que no recibió cirugía por rechazo de sus padres y cuyo cumplimiento terapéutico fue francamente escaso. La evolución en este último caso, debido con bastante probabilidad a la mala adherencia terapéutica no fue buena mostrando meses después una cicatriz hipertrófica en región submandibular con afectación puramente estética.

Los datos clínicos, microbiológicos y terapéuticos de los pacientes quedan resumidos en la tabla 1.

DISCUSIÓN

La infección crónica de un ganglio cervical por MNTB ocupa un papel cada vez más emergente en el diagnóstico diferencial de la linfadenopatía. De los diferentes tipos de MNTB existentes en la clasificación comúnmente

TABLA 1. Características clínicas, citológicas y microbiológicas de los pacientes

Sexo	Edad (a)	Biopsia	Cultivo	Tuberculina (mm)	Cirugía	Tratamiento	Curación
M	6	Granulomas	Negativo	5*	No	Claritromicina/ciprofloxacino	No
M	5	Granulomas	<i>M. avium complex</i>	8	Sí (d)	Claritromicina/ciprofloxacino	Sí
V	4	Necrosis caseum	Negativo	(-)	Sí (d)	Claritromicina/ciprofloxacino	Sí
M	6	Microabscesos	<i>M. avium complex</i>	7	Sí (i)	Claritromicina/ciprofloxacino	Sí
M	2	Necrosis caseum	<i>M. scrofulaceum</i>	15	Sí (i)	Claritromicina/ciprofloxacino	Sí
M	5	Microabscesos	<i>M. avium complex</i>	5	Sí (a)	Claritromicina/ciprofloxacino	Sí
M	4	Granulomas	<i>Mycobacterium</i> no tipificado	(-)	Sí (d)	Claritromicina/ciprofloxacino	Sí
M	3	Necrosis caseum	Negativo	(-)	No	Claritromicina/etambutol	Sí

*Repetido a las 6 semanas. (a): antes del tratamiento antibiótico; (d): después del tratamiento; (i): durante el tratamiento.

aceptada⁸, *M. avium complex* es el agente generalmente implicado^{1,6,7,9} y *M. scrofulaceum* es el segundo en frecuencia.

Los niños de corta edad son habitualmente infectados por su tendencia a manejar objetos contaminados del ambiente y llevarse los a la boca¹⁰. También se observa en inmunodeprimidos, aunque en éstos suele ser de forma diseminada. La sintomatología suele ser insidiosa durante semanas o meses, no obstante, en ocasiones evoluciona hacia la fluctuación y el drenaje espontáneo lo que no permitiría distinguirla de la adenitis piógena, como así ocurrió en tres de nuestros casos. Su prevalencia ha aumentando sensiblemente en no inmunocomprometidos durante los últimos 20 años en el mundo occidental; lo que se atribuye en parte a la no vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y, por otro lado, al aumento de condiciones higiénico-sanitarias¹¹. Afecta a un grupo de ganglios, de preferencia laterocervical o submandibular, se adhiere a tejidos subyacentes y se acompaña de ganglios satélites palpables a la exploración detenida. Su historia natural conduce a la apertura de un orificio cutáneo por donde se emite un contenido pseudopurulento de aspecto caseoso que puede persistir de manera prolongada, incluso años^{9,10}, en forma de *sinus* que comunica con el grupo ganglionar, y finalizando el proceso con la formación de un plastrón cicatrizal cosméticamente poco aceptable^{4-5,10}. Suele presentarse con febrícula más signos de infección respiratoria superior.

La radiografía de tórax es normal en la mayoría de los casos. Sin embargo, en contadas ocasiones (especialmente inmunodeprimidos) se aprecian adenopatías hiliares similares a las observadas en la enfermedad tuberculosa. La ultrasonografía y la punción con aguja fina guiada por aquella no ofrecen una rentabilidad adecuada. La prueba de tuberculina ofrece resultados sujetos a amplia controversia. Para algunos autores^{10,12} varias MNTB (*M. marinum*, *M. kansasii*) presentan reacciones cutáneas similares a las de *M. tuberculosis* resultando difícil establecer si se trata de reacción cruzada o contacto tuberculoso. Por otro lado, en el mercado se encuentran disponibles extractos purificados de antígenos (sensitinas) de diversas MNTB (*M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*) que podrían resultar de utilidad. En último término el cultivo en medio específico otorgará el diagnóstico definitivo aún con dos inconvenientes: su crecimiento lento (excepto *M. chelonae* y *M. fortuitum*) y su escasa fiabilidad. Por ello se han propuesto¹² criterios atendiendo a numerosas consideraciones que otorgarían confirmación diagnóstica.

Las pruebas diagnósticas utilizadas en nuestro caso son concordantes con las de la literatura médica^{13,14}. Se llegó a la identificación etiológica en 5 casos (63%), resultado similar al de series más amplias.

El tratamiento de elección clásicamente ha sido quirúrgico¹⁵, pero desafortunadamente resulta incompleto debido a las dificultades técnicas que provocan los ganglios

satélites y la cercanía del paquete vasculonervioso del cuello^{2,3,13,14}. Por este motivo, recientemente se comenzó a añadir terapia antibiótica de larga duración al objeto de evitar la formación de senos cutáneos con drenaje persistente que comprometen seriamente la estética del paciente. Se han utilizado con éxito tuberculostáticos de primera línea¹⁴, pero en los últimos tiempos existe evidencia creciente de la eficacia de los macrólidos, básicamente claritromicina^{1,4-6,16}, en asociación, con la intención de disminuir la aparición de resistencias rápidas^{1,14}, a quinolonas¹⁷ o antituberculosos como etambutol⁶ o rifabutin^{1,7}, con resultados francamente alentadores, si bien con un reducido número de pacientes. No existe consenso sobre la duración del tratamiento, aunque la mayoría de los trabajos recomiendan tratar en torno a 6 meses^{1,6,14}.

En nuestra serie todos los niños recibieron claritromicina más ciprofloxacino excepto uno en el que se optó por etambutol en sustitución de la quinolona; en seis de ellos se realizó cirugía, y en los dos restantes se evitó, bien por mejoría con tratamiento médico exclusivo bien por rechazo de los padres destacando en este caso la pobre respuesta clínica. Ciprofloxacino, en nuestro parecer, a pesar de sus posibles efectos secundarios (alteración del cartílago de crecimiento, inflamación del tendón de Aquiles) y de las cautelas existentes para uso pediátrico ha mostrado ser un antibiótico eficaz en asociación sinérgica a claritromicina. En nuestra observación la tendinitis aquilea resolvió en corto plazo, aunque se decidió por consenso continuar terapia aislada con macrólico.

En resumen, se presenta nuestra experiencia de 8 casos de linfadenopatía cervical en los que se adicionó tratamiento médico prolongado con buena tolerancia a éste. Es difícil precisar qué papel desempeña la terapia antibiótica, ya que existen situaciones excepcionales de resolución espontánea o con tratamiento médico exclusivo, aunque parece claro que el procedimiento de elección sigue siendo la resección quirúrgica¹⁸, si es posible precozmente, y que la terapia médica coadyuvante podría ser de utilidad en casos de afectación extensa con la intención de conseguir reducción del volumen de la/s adenopatía/s reservando la cirugía como opción final. La adición de claritromicina en combinación^{17,19}, sobre todo con ciprofloxacino, parece mostrar cierta eficacia de modo adyuvante a la cirugía, pero se precisas series con mayor número de pacientes para confirmar esta hipótesis con rotundidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Berger C, Pfyffer GE, Nadal D. Treatment of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis with clarithromycin plus rifabutin. *J Pediatr*. 1996;128:383-6.
- Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH, Nelson JD. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: A review based on 380 cases. *J Pediatr*. 1979;95:356-60.

3. Taha AM, Davidson PT, Bailey WC. Surgical treatment of atypical mycobacterial lymphadenitis in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 1985;4:664-7.
4. Tessier MH, Amoric JC, Mechinaud F, Dubesset D, Litoux P, Staider JF. Clarithromycin for atypical mycobacterial lymphadenitis in non-immunocompromised children. *Lancet.* 1994;344:1778.
5. Clark JE, Magee JG, Cant AJ. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenopathy. *Arch Dis Child.* 1995;72:165-6.
6. Green PA, Fordham von Reyn C, Smith Jr RP. *Mycobacterium avium complex* parotid lymphadenitis: Successful therapy with clarithromycin and ethambutol. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:615-6.
7. Sullam PM, Gordin FM, Wynne BA. Rifabutin treatment Group. Efficacy of rifabutin in the treatment of disseminated infection due to *Mycobacterium avium complex*. *Clin Inf Dis.* 1994;19:84-6.
8. Runyon EH. Anonymus mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 1959;43:273-90.
9. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Inf Dis.* 1995;20:954-63.
10. Starke JR. Nontuberculous mycobacterial infections in children. *Adv Pediatr Inf Dis.* 1992;7:123-59.
11. Eriksson M, Bennet R, Danielson N. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in healthy children Another "lifestyle disease"? *Acta Paediatr.* 2001;90:1340-2.
12. Huebner RE, Schein MF, Cauthen GM, Geiter LJ, Obrien RJ. Usefulness of skin test with mycobacterial antigens in children with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:450-6.
13. Wolinsky E. When is an infection disease? *Rev Inf Dis.* 1981;3:1025-107.
14. De Juan F, Marín MC, Bouthelier Moreno M, Lezcano MA, Zubiri Ara I, Adiego M. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. *An Esp Pediatr.* 2002;56:357-9.
15. Sigalet D, Lees G, Fanning A. Atypical tuberculosis in the pediatric patient: Implications for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 1992;27:1381-4.
16. Young LS, Wiviott L, Wu M, Kolonowski P, Bolan R, Inderlied CB. Azithromycin for treatment of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection in patients with AIDS. *Lancet.* 1991;338:1107-9.
17. Mascellino MT, Iona E, Fattorini L, De Gregoris P, Hu CQ, Santoro C, et al. *In vitro* activity of clarithromycin alone or in combination with other antimicrobial agents against *Mycobacterium avium intracellulare* complex strains isolated from AIDS patients. *J Chemoter.* 1991;3:357-62.
18. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: A ten-year retrospective review. *Laryngoscope.* 2003;113:149-54.
19. Hazra R, Robson CD, Pérez-Aytade AR, Husson RN. Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: Presentation and response to therapy. *Clin Inf Dis.* 1999;28:123-9.