

## Linfadenitis cervical aguda por *Mycobacterium bovis* monorresistente. Reporte de caso

Alemán Ortiz, Omar Felipe\*  
 Sosa Pérez, Elisa Montserrat\*\*  
 Fuentes Flores, Miguel de Jesús\*  
 Islas Mateos, César Daniel\*

Acute cervical lymphadenitis by *Mycobacterium bovis* monoresistant. Case report

Fecha de aceptación: noviembre 2016

### Resumen

La linfadenitis cervical causada por *Mycobacterium bovis* es una patología subdiagnosticada entre la población rural adulta, con factores de riesgo asociados a bajo nivel socioeconómico, situación por la cual es de suma importancia la diferenciación de otras micobacterias debido a la farmacorresistencia particular de cada entidad. *M. bovis* ha demostrado resistencia natural a la pirazinamida, por lo que la determinación específica de la sensibilidad antimicrobiana es fundamental para la instauración de un tratamiento efectivo. El presente reporte de caso muestra a un paciente con linfadenopatía por *M. bovis* resistente a estreptomicina, y fundamenta la necesidad de obtener un diagnóstico precoz para establecer un tratamiento efectivo.

**Palabras clave:** tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, farmacorresistencia.

### Abstract

The cervical lymphadenitis caused by *Mycobacterium bovis* is an underdiagnosed disease in the adult rural population with risk factors associated with low socioeconomic status, a situation which is extremely important differentiation from other mycobacteria because of the particular drug resistance of each entity. *M. bovis* has proven natural resistance to pyrazinamide, so the specific determination of antimicrobial susceptibility is essential for the establishment of an effective treatment. The present case report shows a patient with Streptomycin-resistant *M. bovis* lymphadenopathy and supports the need for an early diagnosis to establish an effective treatment.

**Keywords:** tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, drug resistance.

### Introducción

*Mycobacterium bovis* es una de las siete especies pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) (*M. tuberculosis*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *M. bovis*, *Mycobacterium caprae* y *Mycobacterium pinnipedii*). En conjunto estas especies de micobacterias se denominan “típicas” o “micobacterias tuberculosas”, ya que genéticamente son muy similares, las cuales se diferencian clínicamente de las demás especies de micobacterias no tuberculosas (MNT), que habitualmente sólo se manifiestan de forma local. Se ha establecido la hipótesis de que las cepas pertenecientes al MTBC han evolucionado a partir de un ancestro común mediante diversas delecciones/inserciones de ADN, lo que ha dado resultado a las actuales cepas con diferencias en patogenicidad y farmacorresistencia. El análisis genómico de es-

tas cepas ha identificado 14 regiones (regiones de diferencia o RD1-14); estas regiones presentes en la cepa de referencia *M. tuberculosis* H37Rv, están ausentes en la cepa vacunal *M. bovis* BCG. Las cepas más comunes de *M. bovis* han sido aisladas en bovinos en Argentina, Países Bajos, Reino Unido y España, así como en seres humanos, las cuales mostraron mayor número de delecciones RD, careciendo de las regiones RD4, RD5, RD6, RD7, RD8, RD9, RD10, RD12 y RD13.<sup>1</sup> Además, la ausencia de regiones RD1, RD2 y RD14 en *M. bovis* BCG se produjo durante y después del proceso de atenuación.<sup>2</sup>

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de muerte por un agente infeccioso en todo el mundo. La incidencia en el año 2014 fue de 9.6 millones de casos nuevos, teniendo una tasa de incidencia de 128/100 000 habitantes/año; en 2010 se atribuyeron 1.5 millones de muertes

\* Instituto de Salud del Estado de México.

\*\* Sistema Nacional para el Desarrollo Integral para la Familia (DIF).

Correspondencia: Dr. Omar Felipe Alemán  
 Venustiano Carranza 23-A, Cuautepec El Alto.

C.P. 07100 Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México

Dirección electrónica: faleman.o@gmail.com

Teléfonos: (55)2227 0009 y 04455 1294 9924

debido a esta entidad.<sup>3</sup> Diversos estudios han reportado una mediana de 0.3% de casos de tuberculosis asociados a *M. bovis*.<sup>4</sup> En México la mediana de casos de TB por *M. bovis* fue de 7.6%.<sup>5,6</sup> Estas asociaciones se atribuyen al consumo de productos lácteos contaminados y sin pasteurizar producidos en México; asimismo, diversos estudios en Estados Unidos mostraron una asociación independiente de este agente con casos de tuberculosis en niños, con infección por VIH y enfermedad extrapulmonar.<sup>7,8</sup>

La linfadenopatía cervical es una de las principales manifestaciones clínicas en cabeza y cuello, la cual se presenta hasta en 95% de los pacientes con TB. Aproximadamente 8% de las linfadenitis cervicales son de origen micobacteriano, en la que más de 90% es causada por MNT.<sup>9</sup> La localización principal de la linfadenopatía es en la cadena cervical anterior, tanto para *M. bovis* como para agentes atípicos, en contraste con la localización en la cadena cervical posterior causada por *M. tuberculosis*. Las micobacterias que causan tuberculosis, *M. bovis* en particular, poseen múltiple resistencia a fármacos, esto debido al alto número de mutaciones, en especial en un aminoácido en la posición 169 del gen pncA, lo que le confiere una resistencia intrínseca hacia la pirazinamida.<sup>10</sup> Reportamos un caso de linfadenitis cervical por *M. bovis* monorresistente, en un centro de salud rural del Estado de México. La cepa aislada presentó resistencia a la pirazinamida y la estreptomicina. Hasta donde sabemos, no existen reportes previos de linfadenitis aguda por *M. bovis* monorresistente a estreptomicina en México.

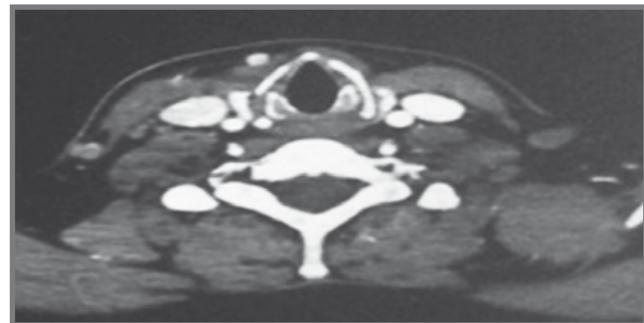
## Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente hombre, hispano, de 27 años de edad, que presentó riorrea hialina, fiebre intermitente no cuantificada, sin predominio de horario, tos sin expectoración. Diez días después presentó masa de aproximadamente  $7.5 \times 5$  cm de crecimiento rápidamente progresivo en la cara lateral anterior submandibular derecha, se le trató con antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos, sin que la masa disminuyera de tamaño; se le realizó ultrasonido de cuello, el cual mostró imagen compatible con adenomegalia y proceso inflamatorio en glándula parótida derecha, por lo que se decidió enviarlo al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Cuenta con antecedente de consumo de productos lácteos no pasteurizados a los siete años de edad, tiene el esquema de vacunación completo y cicatriz de vacuna BCG. Durante la exploración inicial reveló temperatura de 36.5 °C, leucocitos 10.5, prueba de PPD <5 mm, en la revisión pulmonar no se integraron síndromes pleuropulmonares; 12 horas después se le hizo una tomografía computarizada de cuello, la cual mostró un tumor aparentemente proveniente del ganglio medial a la glándula parótida, con densidad heterogénea (figura 1).

Se le realizó biopsia escisional ganglionar niveles II, III y derecho. La genotipificación, cultivo e identificación de micobacterias resultó positivo, teniendo como agente etiológico *Mycobacterium bovis* ssp. *bovis*; el antibiograma mostró resistencia a pirazinamida (100 µg/mL) y a estreptomicina (1.0 µg/mL y 4.0 µg/mL). El cultivo para hongos resultó negativo. Las baciloskopías en tres

repeticiones fueron negativas. Durante su egreso el paciente se encontraba sin datos de afección sistémica, sin mostrar infección o abscesos en la herida quirúrgica, no se evidenciaron crecimientos ganglionares en alguna otra parte del cuerpo. Se decidió implementar tratamiento con isoniacida (INH) 400 mg, rifampicina (RMP) 300 mg y claritromicina 500 mg en esquema de lunes a sábado durante seis meses, bajo la vigilancia estrecha por la Jurisdicción Sanitaria de Atizapán de Zaragoza y del Centro de Salud Cahuacán Centro, con seguimiento en la clínica de tuberculosis del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Durante tres meses de tratamiento no se evidenciaron manifestaciones sistémicas o efectos asociados al tratamiento; se realizó baciloscopía de tres repeticiones que resultó negativa, radiografía de tórax y tomografía computarizada de cuello sin que mostrara adenomegalias o fenómenos agregados.

**Figura 1**  
Tomografía computarizada de cuello con linfadenitis cervical por *M. Bovis*



## Discusión

La linfadenitis aguda tiene múltiples etiologías, las más comunes son las de origen infeccioso. Los agentes pertenecientes al MTBC inciden principalmente en el curso de esta entidad en zonas rurales de países en vías de desarrollo,<sup>11</sup> esto debido a problemas de saneamiento, deficiencia en el sistema de salud y al estado de salud precario de la población en riesgo. *M. bovis* figura entre los principales microorganismos causales de linfadenitis aguda, a pesar de que existen vacunas con distintas cepas contra el MTBC,<sup>2</sup> debido a que se ha demostrado que varias cepas de *M. bovis* han presentado diversas mutaciones durante la realización de la vacuna y aun después de haber sido distribuidas para su aplicación.<sup>1</sup>

La revisión rutinaria y la eliminación del ganado contaminado es parte fundamental en la erradicación de la tuberculosis bovina. En las últimas décadas, diversos países han implementado esta estrategia (*test and slaughter*)<sup>12</sup> para intentar reducir la tasa de infección hacia otros animales domésticos y en las personas. Aun cuando se han logrado progresos significativos en varios países, en algunas zonas persisten las reinfecciones en áreas saneadas. La principal causa de esto es la presencia de fauna silvestre infectada.<sup>13-14</sup> Esta situación se ha documentado en Gran Bretaña, donde se estimó que aproximadamente 40% de los tejones con infección latente de *M. bovis* reinfectaban al ganado.<sup>15</sup> Diversos estudios han

demostrado la relación paralela entre estas dos especies en la tasa de enfermedad en los últimos años.<sup>16</sup>

Los pacientes con mayor susceptibilidad a infectarse con *M. bovis* son los adultos mayores con enfermedades crónico-degenerativas, como diabetes mellitus, inmunocomprometidos (VIH/SIDA y neoplasias), niños con antecedentes de vacunación por BCG reciente, personas expuestas a animales infectados o que hayan consumido alimentos lácteos contaminados y población migrante o locataria hispana, particularmente mexicanos.<sup>17</sup> En un estudio prospectivo realizado en el Hospital General de México, se tomaron 1 374 cultivos de casos confirmados de infección por micobacterias, de los cuales 532 casos (39%) tenían manifestaciones extrapulmonares. La infección por *M. bovis* se evidenció en seis casos VIH negativos (7.2%; cuatro hombres y dos mujeres) y en 11 casos de VIH seropositivo (13.75%; nueve hombres y dos mujeres).<sup>5</sup>

Las principales vías de transmisión para *M. bovis* son: mediante el consumo de alimentos contaminados, particularmente lácteos no pasteurizados;<sup>18</sup> exposición oral a material infectado a través de la mucosa dañada; y, aunque no ha sido demostrada, la transmisión aérea, considerada la principal vía de contagio entre el ganado.<sup>19</sup> En países de Latinoamérica, la infección por *M. bovis* en humanos es menos frecuente que *M. tuberculosis*; sin embargo, la falta de registros epidemiológicos sistemáticos limitan de forma importante la identificación y diagnóstico preciso de estas enfermedades, lo que resulta en datos subestimados de casos relacionados con *M. bovis*.

El diagnóstico de *M. bovis* debe sospecharse en pacientes con exposición directa a personas con diagnóstico de tuberculosis, que hayan viajado a áreas endémicas, que hayan consumido productos animales no pasteurizados o que hayan tenido contacto con animales infectados. Debido a que las manifestaciones sistémicas o locales de la infección por *M. bovis* son atípicos e inespecíficos, la detección de síntomas tempranos es crucial para el diagnóstico oportuno. La mayoría de las veces la infección por *M. bovis* se manifiesta como linfadenitis cervical.<sup>20</sup> Los síntomas clínicos típicos de adenitis cervical por *M. bovis* son dolor en el cuello, masa de crecimiento progresivo sin fiebre, conteo de células blancas normal y sin manifestaciones sistémicas. En la TAC de cuello se puede evidenciar crecimiento ganglionar o colección de fluido. La prueba de PPD resulta positiva en 74-96% de los pacientes.<sup>21</sup>

El desarrollo de tuberculosis multifármaco resistente (MDR-TB) complica aún más el control de la tuberculosis.<sup>22</sup>

La creciente proliferación de estas cepas no se limita exclusivamente a países en vías de desarrollo, también se relaciona con la inmigración de población originaria de zonas endémicas, así como con la prevalencia de VIH y diabetes mellitus tipo 2.<sup>23</sup> Diversos estudios han mostrado la aparición de cepas de *M. bovis* MDR.<sup>24</sup> Es importante destacar que las cepas de *M. bovis* presentan una mutación en el aminoácido 23 posición 169 en el gen pnca, confiriéndole una resistencia intrínseca a la pirazinamida (PZA).<sup>10</sup> Hasta ahora no se habían reportado en México cepas de *M. bovis* MDR.

El tratamiento de la linfadenitis por *M. bovis* es similar al de *M. tuberculosis*, aunque diversos autores recomiendan la terapia multifarmacológica, excluyendo la pirazinamida.<sup>25</sup> Algunos estudios sugieren que el tratamiento únicamente con dos fármacos es suficiente para infecciones por *M. bovis*, y evitar esquemas acortados debido a que esto incrementa la tasa de mortalidad.<sup>26</sup> Se ha demostrado que la extirpación quirúrgica temprana del ganglio afectado no ofrece un beneficio extra añadido a la terapia antibiótica sobre la evolución clínica, sin embargo, sí resulta de utilidad diagnóstica y terapéutica.<sup>27</sup> Las cepas pertenecientes al MTBC son notoriamente resistentes al menos a un esquema de tratamiento de primera línea, la cual se desarrolla rápidamente al iniciar tratamiento. Se ha reportado que hasta 25% de las linfadenitis por TB empeoran clínicamente en un lapso máximo de dos meses.<sup>28</sup> Asimismo, el tratamiento antibiótico con rifabutina y claritromicina durante al menos tres meses se ha mostrado como una alternativa en casos de linfadenopatías profundas, evitando complicaciones asociadas al vaciamiento cervical.<sup>29</sup>

En este caso se presenta una linfadenitis aguda por *M. bovis* monoresistente a la estreptomicina, la cual respondió favorablemente gracias a la temprana extirpación quirúrgica del ganglio, así como a la coadyuvancia con terapia antifímica. Debido a la resistencia innata hacia la PZA, y particularmente en este caso también hacia la estreptomicina, se decidió añadir claritromicina al tratamiento convencional de RMP e INH para optimizar el éxito terapéutico. Durante los primeros tres meses de tratamiento no se observaron recaídas o falla terapéutica. Para garantizar la supervivencia de estos pacientes, el tratamiento debe ser agresivo y estrictamente supervisado, con la participación de especialistas en TB y la coordinación de salud pública. La vigilancia continua y estrecha a nivel mundial, tanto del ganado como de la población, es necesaria para la prevención, el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad.

## Referencias

1. Forrellad, M.A., Klepp, L.I., Gioffré, A., Sabio y García, J., Morbidoni, H.R., Santangelo, M.D.L. et al., "Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex", *Virulence*, 2013, 4 (1): 3-66.
2. Brosch, R., Gordon, S.V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K. et al., "A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex", *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 3684-3689.
3. World Health Organization, "Global Health Observatory Data: Tuberculosis", World Health Organization, 2015 (<http://www.who.int/gho/tb/en/>).
4. Müller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C.J., Parsons, S.D. et al., "Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans", *Emerg Infect Dis*, 2013, 19 (6): 899-908.
5. Cicero, R., Olivera, H., Hernández-Solís, A., Ramírez-Casanova, E. y Escobar-Gutiérrez, A., "Frequency of *Mycobacterium bovis* as an etiologic agent in extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive and negative Mexican patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28: 455-460.
6. Pérez-Guerrero, L., Milian-Suazo, F., Arriga-Díaz, C., Romero-Torres, C. y Escartin-Chávez, M., "Epidemiología

- molecular de las tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México", *Salud Pública Mex*, 2008, 50: 286-291.
7. Centers for Disease Control and Prevention, "Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* —New York City, 2001-2004", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2005, 54: 605-608.
  8. Rodwell, T.C., Moore, M., Moser, K.S., Brodine, S.K. y Strathdee, S.A., "Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 909-916.
  9. Bartralot, R., Pujol, R.M., García-Patos, V., Sitjas, D., Martín-Casabona, N., Coll, P. et al., "Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts", *J Cutan Pathol*, 2000, 27 (3), 124-129.
  10. Scorpio, A. y Zhang, Y., "Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/ nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus", *Nat Med*, 1996, 2: 662e7.
  11. Wedlock, D.N., Skinner, M.A., DeLisle, G.W. y Buddle, B.M., "Control of *Mycobacterium bovis* infections and the risk to human populations", *Microbes Infect*, 2002, 4: 471-480.
  12. Ryan, T.J., Livingstone, P.G., Ramsey, D.S., De Lisle, G.W., Nugent, G., Collins, D.M. y Buddle, B.M., "Advances in understanding disease epidemiology and implications for control and eradication of tuberculosis in livestock: the experience from New Zealand", *Vet Microbiol*, 2006, 112: 211-219.
  13. Clifton-Hadley, R.S., Wilesmith, J.W., Richards, M.S., Upon, P. y Johnston, S., "The occurrence of *Mycobacterium bovis* infection in cattle in and around an area subset to extensive badger (*Meles meles*) control", *Epidemiol Infect*, 1995, 114: 179-193.
  14. De Lisle, G.W., Mackintosh, C.G. y Bengis, R.G., "*Mycobacterium bovis* in free-living and captive wildlife, including farmed deer", *Rev Sci Tech*, 2001, 20: 86-111.
  15. Davies, P.D., "Tuberculosis in humans and animals: are we a threat to each other?", *J R Soc Med*, 99, 2006: 539-540.
  16. Suzuki, Y., Matsuba, T. y Nakajima, C., "Zoonotic aspects of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*", *Kekkaku*, 2010, 85 (2): 79-86.
  17. Gallivan, M., Shah, N. y Flood, J., "Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003-2011", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (3): 435-443.
  18. Milian, F., Sánchez, L.M., Toledo, P., Ramírez, C. y Santillán, M.A., "Descriptive study of human and bovine tuberculosis in Querétaro, Mexico", *Rev Latinoam Microbiol*, 2000, 42: 9-13.
  19. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society, "Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000", *Thorax*, 2000, 55 (11): 887-901.
  20. Hlavsa, M.C., Moonan, P.K., Cowan, L.S., Navin, T.R., Kammerer, J.S., Morlock, G.P. et al., "Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995- 2005", *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (2): 168-175.
  21. Menon, K., Bem, C., Gouldesbrough, D. y Strachan, D.R., "A clinical review of 128 cases of head and neck tuberculosis presenting over a 10-year period in Bradford, UK", *J Laryngol Otol*, 2007, 121 (4): 362-368.
  22. Hughes, V.M., Skuce, R., Doig, C., Stevenson, K., Sharp, J.M. y Watt, B., "Analysis of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* from three clinical samples from Scotland", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7: 1191e8.
  23. Rivero, A., Márquez, M., Santos, J., Pinedo, A., Sánchez, M.A., Esteve, A., Samper, S. y Martín, C., "High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain b", *Clin Infect Dis*, 2001, 32: 159e61.
  24. Gori, A., Marchetti, G., Catozzi, L., Nigro, C., Ferrario, G., Rossi, M.C., Degli Esposti, A., Orani, A. y Franzetti, F., "Molecular epidemiology characterization of a multi-drug-resistant *Mycobacterium bovis* outbreak amongst HIV-positive patients", *AIDS*, 1998, 12: 445e6.
  25. Bruijnenstein, E.S., Lindeboom, J.A., Prins, J.M., Peeters, M.F., Claas, E.C. y Kuijper, E.J., "Real-time PCR assay using fine-needle aspirates and tissue biopsy specimen for rapid diagnosis of mycobacterial lymphadenitis in children", *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (6): 2644-2650.
  26. LoBue, P.A. y Moser, K.S., "Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, CA, US 1994-2003", *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2004, 99 (7): 749-752.
  27. Ammari, F., Ashraf, H., Kamal, I. y Ghariebeh, F., "Tuberculosis of the lymph glands of the neck: a limited role for surgery", *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 128: 576-580.
  28. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control*, Londres, NICE, 2006.
  29. Harris, L., Modayil, P., Adam, J., Sharland, M., Heath, P., Planche, T. y Daya, H., "Cervicofacial ontuberculous *Mycobacterium* lymphadenitis in children: is surgery always necessary?", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73 (9): 1297-1301.