



Micobacterias no tuberculosas:

Un reto diagnóstico clínico y radiológico cada vez más relevante.

Autores:

- María Rosa López Pedreira:
marosalopezpedreira@hotmail.com
- Pilar Cartón Sánchez
- Ignacio Eiros Bachiller
- Pilar Sanz López
- Reyes Petruzzella Lacave
- Montserrat Otero Monjil

Hospital Clínico Universitario, Valladolid





Objetivo docente:

- Describir las micobacterias no tuberculosas y el papel que juegan en la patología infecciosa pulmonar.
- Conocer las diferentes formas radiológicas de presentación tanto en pacientes sanos como en inmunodeprimidos.
- Conocer los criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad infecciosa pulmonar por micobacterias no tuberculosas según las recomendaciones de la American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)



Introducción

- Las micobacterias no tuberculosas también llamadas micobacterias atípicas o micobacterias ambientales (MA) se conocen desde 1950. Es el conjunto de especies de micobacterias diferentes a los dos patógenos clásicos: *M tuberculosis* y *M leprae*.
- Son contaminantes ambientales en suelo y agua muy ubicuos en nuestro medio, habiéndose aislado en agua del grifo, piscinas, jacuzzis, incluso en hospitales (broncoscopios) por ser muy resistentes al cloro y a los desinfectantes.
- Se comportan como patógenos oportunistas ambientales es decir no se transmiten entre humanos sino que se requieren factores predisponentes del huésped para su progresión: Contaminación → colonización → infección → enfermedad.
- Aunque los datos de prevalencia son limitados (pues no son infecciones de declaración obligatoria), la incidencia de la enfermedad infecciosa por MA ha aumentado en los últimos años debido a:
 - mayor exposición a estos microorganismos
 - Aumento de sensibilidad de las técnicas diagnósticas
 - Aumento de pacientes con factores predisponentes
- En ocasiones es difícil saber si un aislamiento en una muestra se debe a contaminación o está implicado en el desarrollo de la enfermedad.
- Por ello debemos seguir los Criterios elaborados en el documento de la ATS/IDSA en 2007 para realizar el diagnóstico y decidir la actitud terapéutica.



Revisión del tema

- Existen más de 150 especies de micobacterias no tuberculosas, de ellas las más frecuentemente implicadas en patología pulmonar son micobacterium avium-complex, M Kansasii, M Xenopi, M Malmoense, M Abscessus...aunque cada vez se describen más. (Tabla 1)
- M avium-complex es la más común. Presenta varias subespecies. Aunque no todas las publicaciones establecen diferencias entre ellas, algunas si lo hacen:
 - M avium: es más frecuente en VIH positivos. Se asocia a infección diseminada: ganglionar, pulmonar y gastrointestinal. De alta incidencia durante la pandemia de SIDA, actualmente se ha reducido gracias a los antiretrovirales
 - M intracellulare: en VIH negativos. Se asocia a enfermedad pulmonar de dos tipos:
 - Fibrocavitaria apical
 - Bronquiectásica nodulillar: Síndrome de Lady Windermere
 - M chimerae.
- Micobacterium kansasii es la segunda en frecuencia en nuestro medio. Aparece en todo el mundo. Se da más en varones con alcoholismo o EPOC como factores predisponentes.

Tabla 1

Clasificación de micobacterias no tuberculosas (MNT) asociadas a casos de enfermedad infecciosa pulmonar (EIP) en humanos

MNT de crecimiento lento	MNT de crecimiento rápido
M. avium complex	M. abscessus [†]
M. avium	M. chelonae
M. intracellulare	Grupo M. fortuitum
M. kansasii [‡]	M. fortuitum
M. malmoense [‡]	M. peregrinum
M. xenopi	M. fortuitum biovar
M. szulgai [‡]	M. mucogenicum
M. scrofaaceum	M. immanogenum
M. homophilum	M. smegmatis
M. simiae	M. wolinskyi
M. croaticum	M. goodii
Complejo M. terrae	
M. goodii	
Otras: M. branderi, M. triplex, M. beckeshomense, M. lentiflavum, M. intermedium, M. tusciae [§]	

[†]Especies frecuentemente asociadas a mayor patogenicidad.

[‡]M. tusciae causante de infección respiratoria en pacientes con fibrosis quística.

[§]M. abscessus considerado actualmente como patógeno pulmonar emergente.

Ref 2- Camarena Miñana JJ y González Pellicer R. Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar . *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29: 66-75.



Diagnóstico microbiológico:

- La toma de muestras debe hacerse según los criterios de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para micobacterias.
- Muestras de esputo espontáneo, esputo inducido, jugo gástrico, broncoaspirado (BAS), lavado broncoalveolar (BAL), cepillado bronquial con catéter telescopado o biopsia
- Se realizan métodos tradicionales fenotípicos y actualmente métodos moleculares para el diagnóstico de especie, que nos ayudarán a realizar el diagnóstico de forma más rápida y precisa.
- Además los estudios de sensibilidad in vitro para micobacterias ambientales permiten mejorar los planteamientos terapéuticos

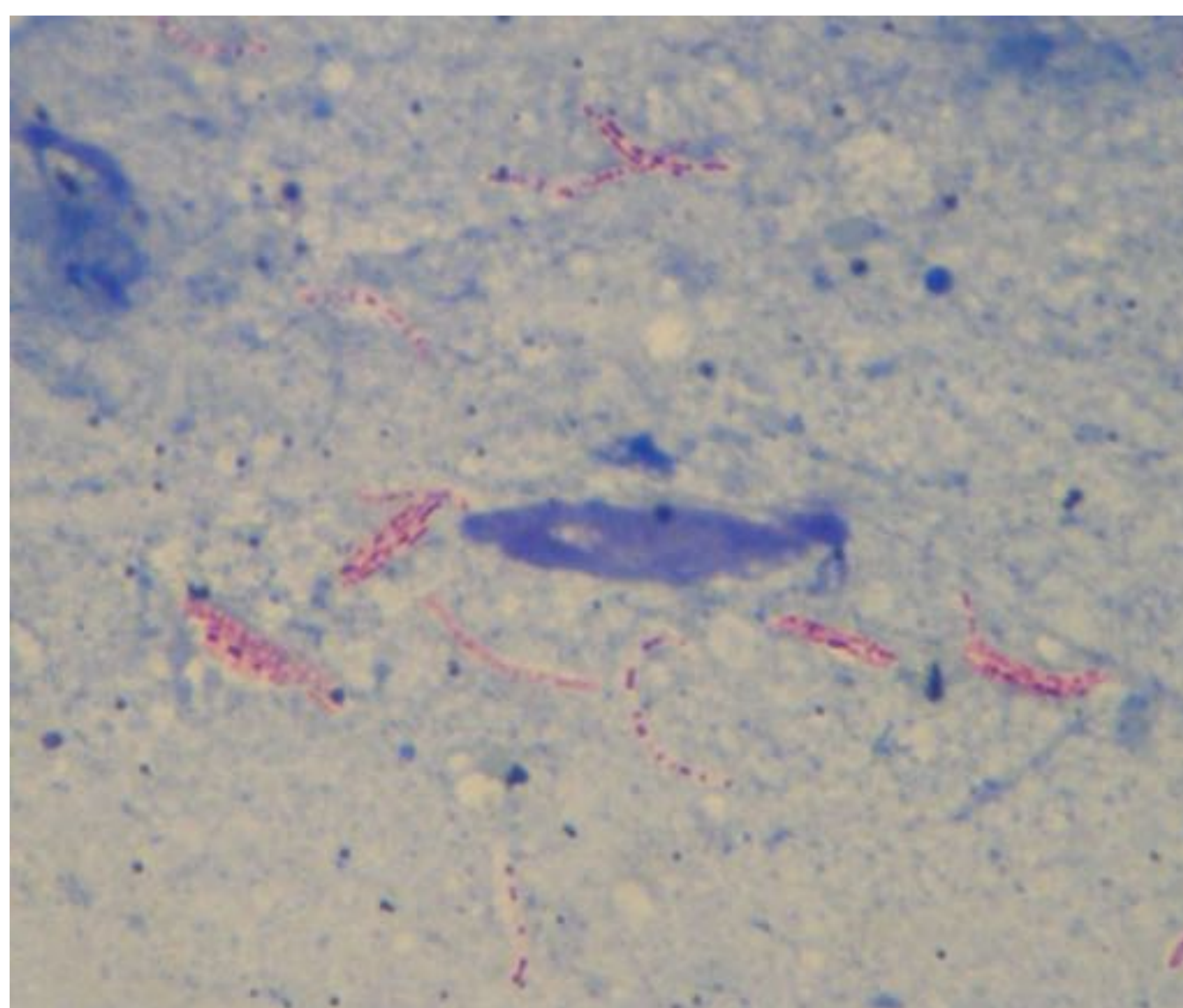


Fig 1: Mycobacterium kansasii



Perfiles clínicos:

Existen varios perfiles clínicos:

- Paciente VIH+. Actualmente muy raro, gracias a los tratamientos antiretrovirales.
- Varones adultos VIH negativos con tabaquismo y enfermedad pulmonar previa con factores predisponentes como el alcoholismo.
- Mujeres postmenopáusicas, delgadas, tosedoras crónicas, a veces con anomalías torácicas: pectus excavatum, cifoescoliosis,... con factores predisponentes o sin ellos.
- Pacientes con factores genéticos: Déficit de alfa1-antitripsina o fibrosis quística

Perfiles radiológicos:

- Forma ganglionar diseminada en pacientes **VIH+**. (Fig. 2)
- Forma **fibrocavitaria** apical. Es similar a la tuberculosis postprimaria con cavidades y lesiones fibróticas de predominio en lóbulos superiores (Fig. 3)
- Forma bronquiectásica-nodulillar: Afectación del lóbulo medio y língula con bronquiectasias y nodulillos en “árbol en brote”. Esta forma es la que se ha denominado **Síndrome de Lady Windermere**
- Más raramente se ha descrito neumonitis por hipersensibilidad



Fig 2: Adenopatías mediastínicas con centro hipodenso y realce periférico en un paciente VIH+ (Caso de archivo del año 1985)

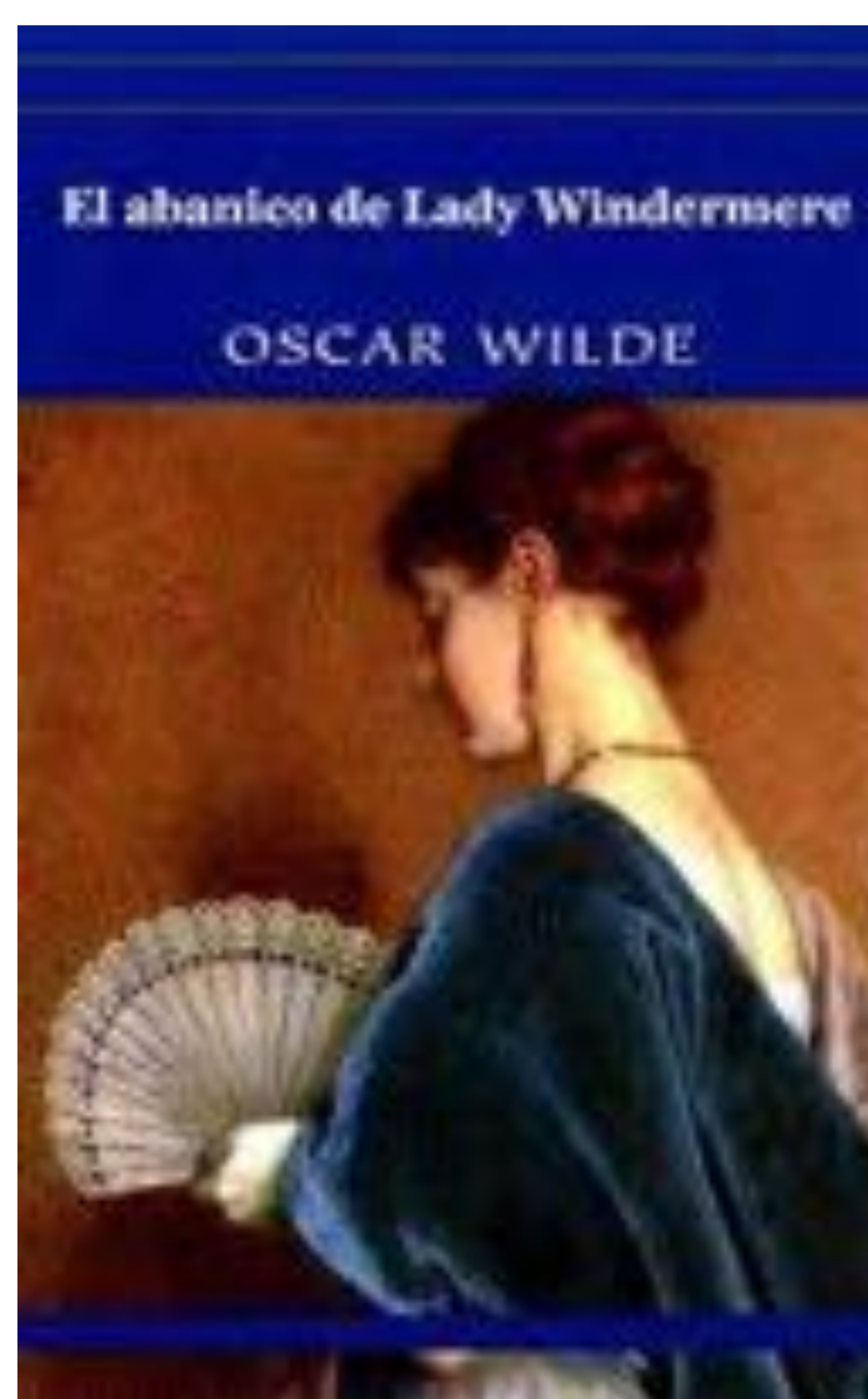


Fig 3: Varón alcohólico con sospecha de tuberculosis. Cultivos de esputo positivos para MAC



Síndrome de Lady Windermere:

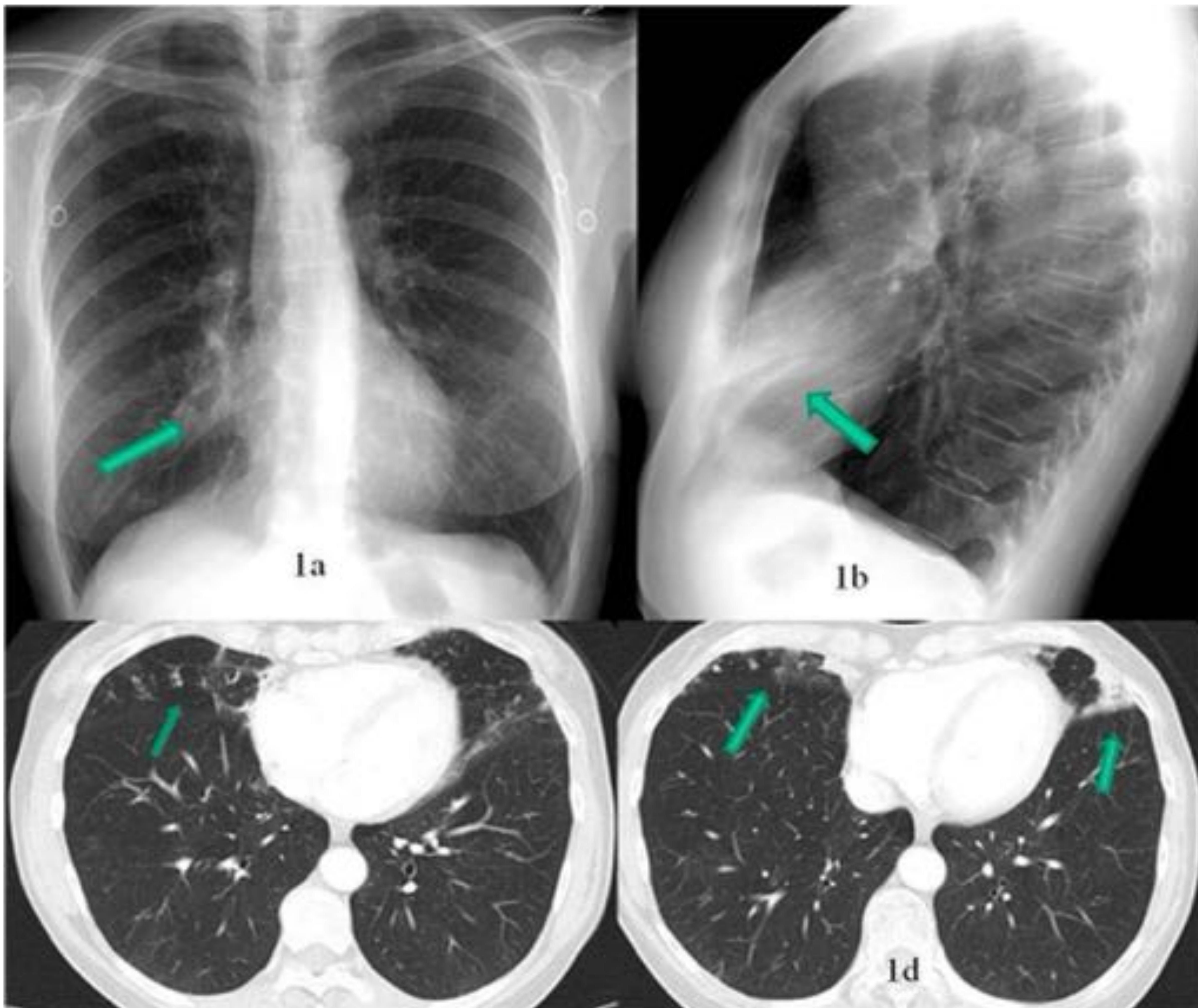
- Se define como la afectación de lóbulo medio y llingula por *Mycobacterium avium* complex.
- Se describio en 1992. (ref 1) Su nombre hace referencia al título de una obra de teatro de Oscar Wilde: “El abanico de Lady Windermere” ambientada en la rígida sociedad victoriana en la que estaba mal visto que las mujeres tosieran, pues se considera que la inhibición voluntaria de la tos influye en su patogenia.
- Son casi siempre mujeres de edad media-avanzada, tosedoras crónicas, delgadas, a veces con anomalías torácicas. Suelen ser inmunocompetentes, no fumadoras y sin antecedentes de patología pulmonar previa.
- En su patogenia se han propuesto una serie de condiciones que confluyen para producir este síndrome :
 - anatómicas: bronquios del lóbulo medio y llingula largos y estrechos que dificultan la aclaración de las secreciones
 - hormonales :déficit de estrógeno y progesterona en la menopausia. Papel de mediadores como la leptina y adiponectina.
 - defectos del sistema inmunitario: alteración de la respuesta inmune celular
 - sociales: inhibición voluntaria de la tos y la expectoración.
- La sintomatología se instaura de forma progresiva y puede tardar meses en manifestarse casi siempre de forma lenta.
- El diagnóstico de este síndrome no es fácil debido a la baja sensibilidad de los cultivos de esputo y la complejidad en el diagnóstico diferencial entre colonización e infección por lo que suele tardar en realizarse, siendo el tiempo promedio del diagnóstico de 6 a 10 meses.
- El tratamiento es prolongado (entre 12 y 24 meses) con triple terapia incluyendo necesariamente un macrólido.





Caso 1

Mujer de 61 años con fiebre alta, tos y dolor torácico dcho. Tras tratamiento antibiótico persiste tos, febrícula y malestar general.



a) y b) Radiografía PA y lateral con opacidad en lóbulo medio derecho. Leve pectus excavatum. c) y d) En la TC bronquiectasias y nodulillos, algunos en “árbol en brote”

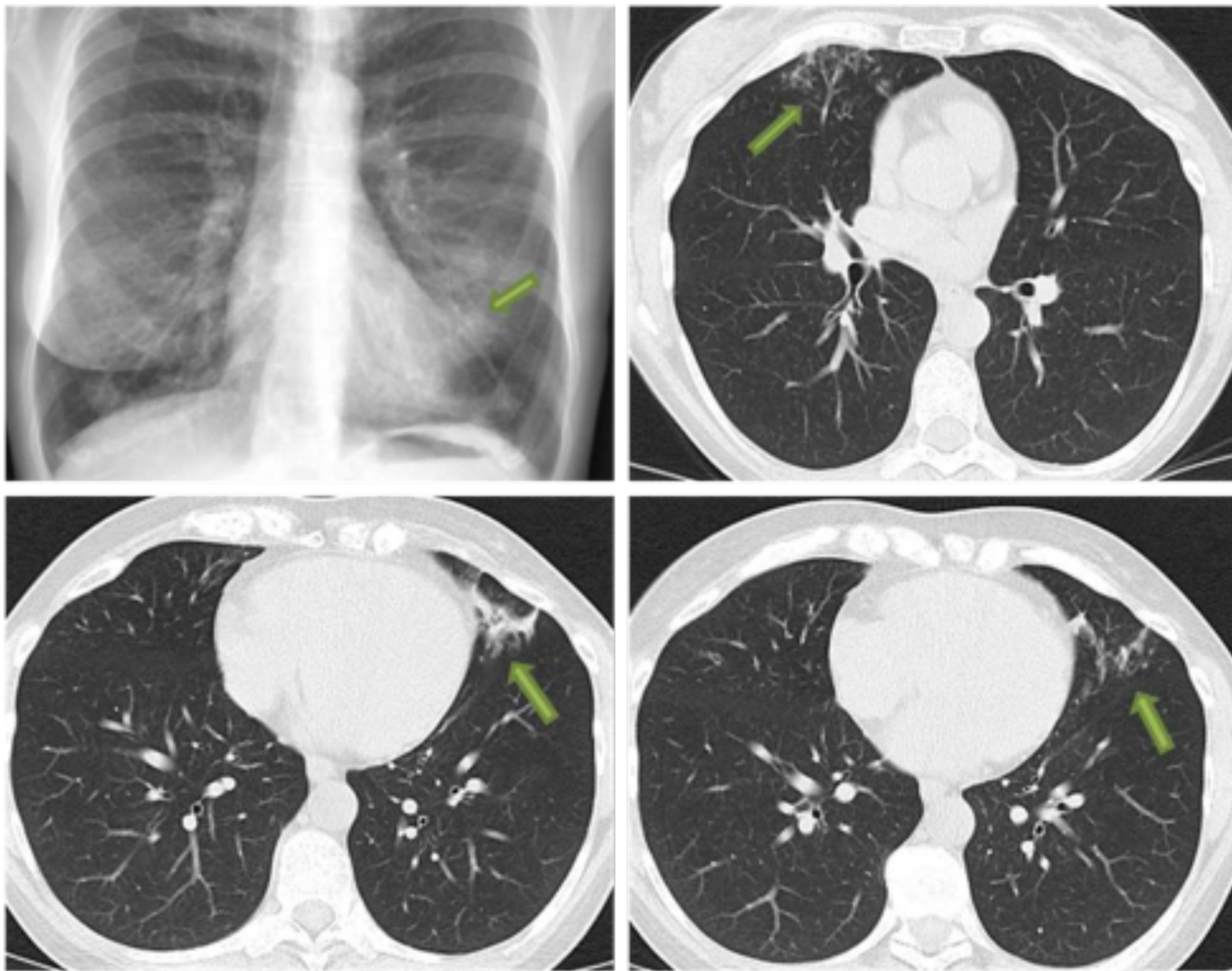
La prueba de Mantoux fue positiva y la serología frente al VIH negativa. La tinción de Ziehl-Neelsen en esputo fue negativa y el cultivo fue positivo para mycobacterium avium complex (MAC) en las 3 muestras.

El cultivo del broncoaspirado por broncoscopia fue también positivo para MAC. Tras cumplir los criterios se estableció tratamiento con triple terapia con mejoría clínica, radiológica y negativación de los esputos



Caso 2

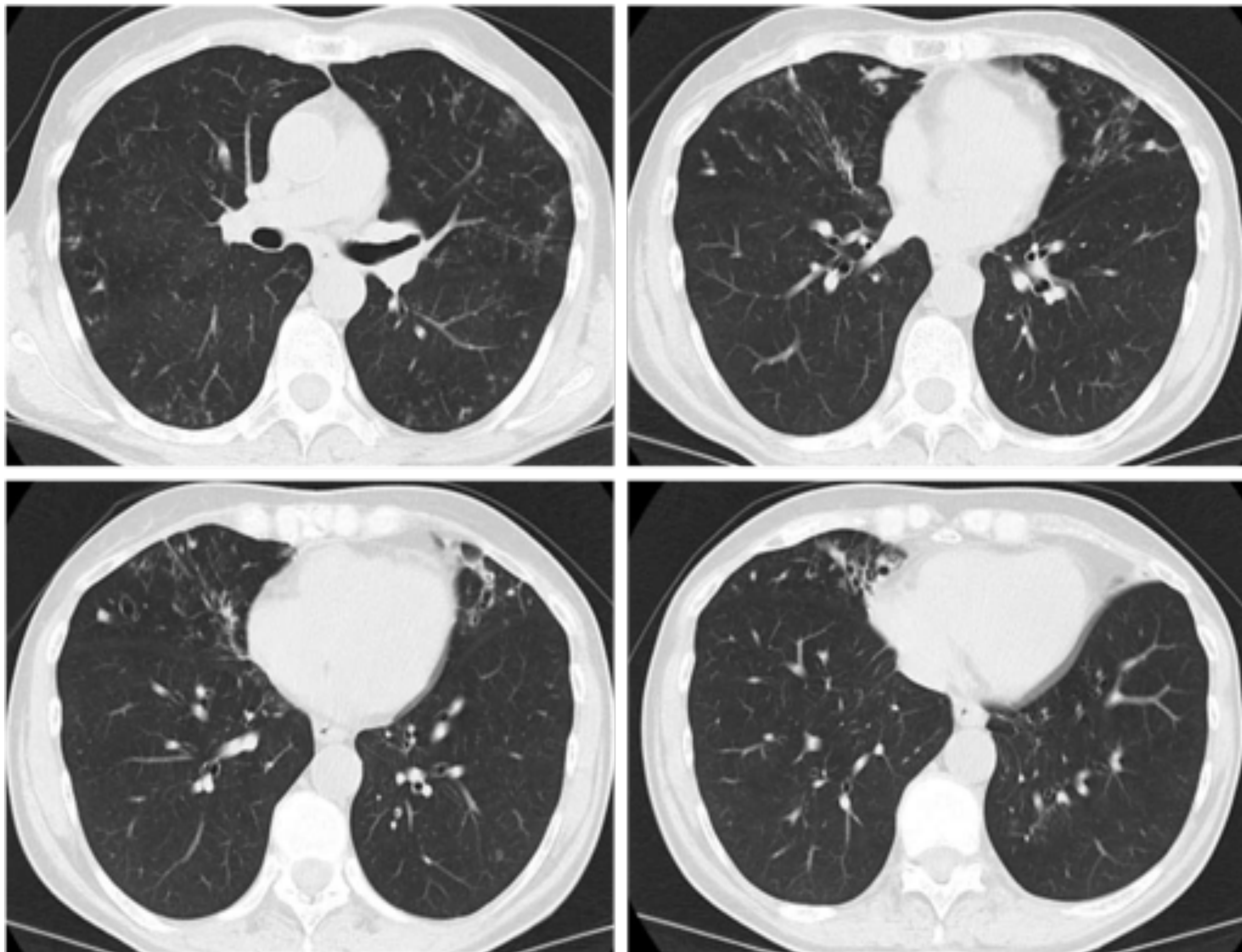
Mujer de 49 años, tosedora crónica, con catarros de repetición.



Rx simple y TC: Bronquiectasias , consolidación en língula y nódulos “árbol en brote” también en lóbulo medio.

Caso 3

Mujer de 60 años con antecedentes de bronquiectasias. Desde hace 3 meses tos, febrícula, pérdida de peso y disnea.



Bronquiectasias y pequeños nódulos de predominio en lóbulo medio y língula.

En ambos casos los cultivos de esputo fueron negativos y se realizó broncoaspirado donde se obtuvo positivo para MAC .

En los dos casos se instauró tratamiento con triple terapia con progresiva mejoría.



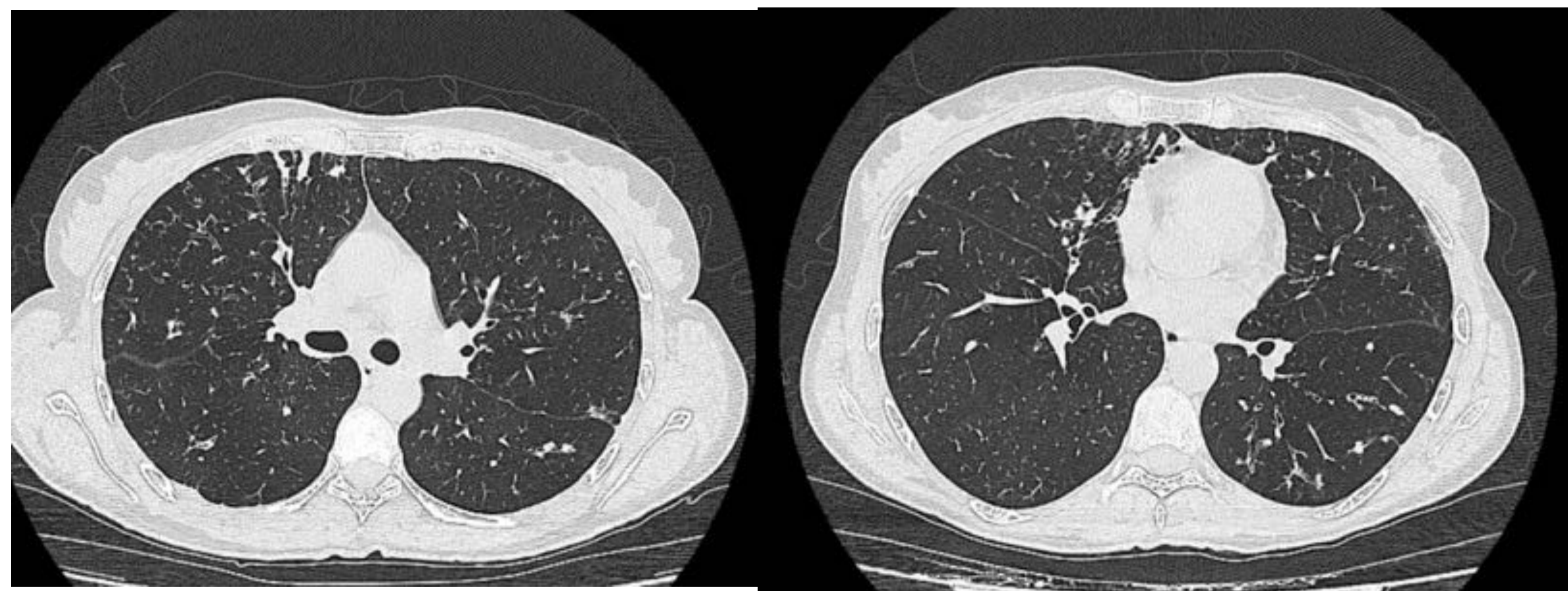
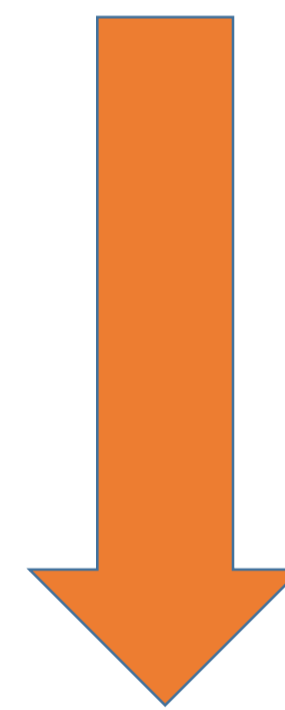
Caso 4

Mujer de 55 años con tos, febrícula y malestar general



TC con varias lesiones cavitarias, nódulos centroacinares y pequeñas bronquiectasias.

Tras múltiples cultivos de esputo negativos se realizó biopsia transtorácica que demostró micobacterium avium.



Misma paciente. Tras el tratamiento continuó con episodios de infecciones respiratorias de repetición . TC 2 años más tarde con resolución de las cavidades pero persistencia de bronquiectasias.

Los cultivos de esputo han sido negativos



Criterios para el diagnóstico de infección por micobacterias no tuberculosas.

Recomendaciones de la ATS/IDSA: (American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America)

Criterios clínicos: *(se requieren ambos)*

- -Síntomas pulmonares, cavitación o nódulos en RX o bronquiectasias y pequeños nódulos en TC
- -Exclusión adecuada de otros diagnósticos (Tuberculosis entre otros)

Criterios microbiológicos: *(solo se requiere uno)*

- -Cultivos positivos de al menos 2 muestras seriadas de esputo. (Si no son diagnósticos repetir baciloscopia y cultivos de forma periódica)
- -Cultivo positivo de al menos un BAL
- -Biopsia con histopatología propia de micobacterias y cultivo positivo.

Consideraciones:

- Consultar al experto cuando la micobacteria no tuberculosa ha crecido como hallazgo infrecuente o pueda representar una contaminación ambiental
- En pacientes con sospecha infección por micobacterias no tuberculosas pero sin otros criterios diagnósticos deberá pautarse un seguimiento periódico hasta que se pueda establecer o rechazar claramente el diagnóstico
- El diagnóstico de infección por micobacterias no tuberculosas no implica necesariamente la instauración inmediata de tratamiento, y se debe tomar la decisión tras valorar los potenciales riesgos/beneficios de la terapia

Ref 5: Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzano A, Doley Ch, Gordin F, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367–416.

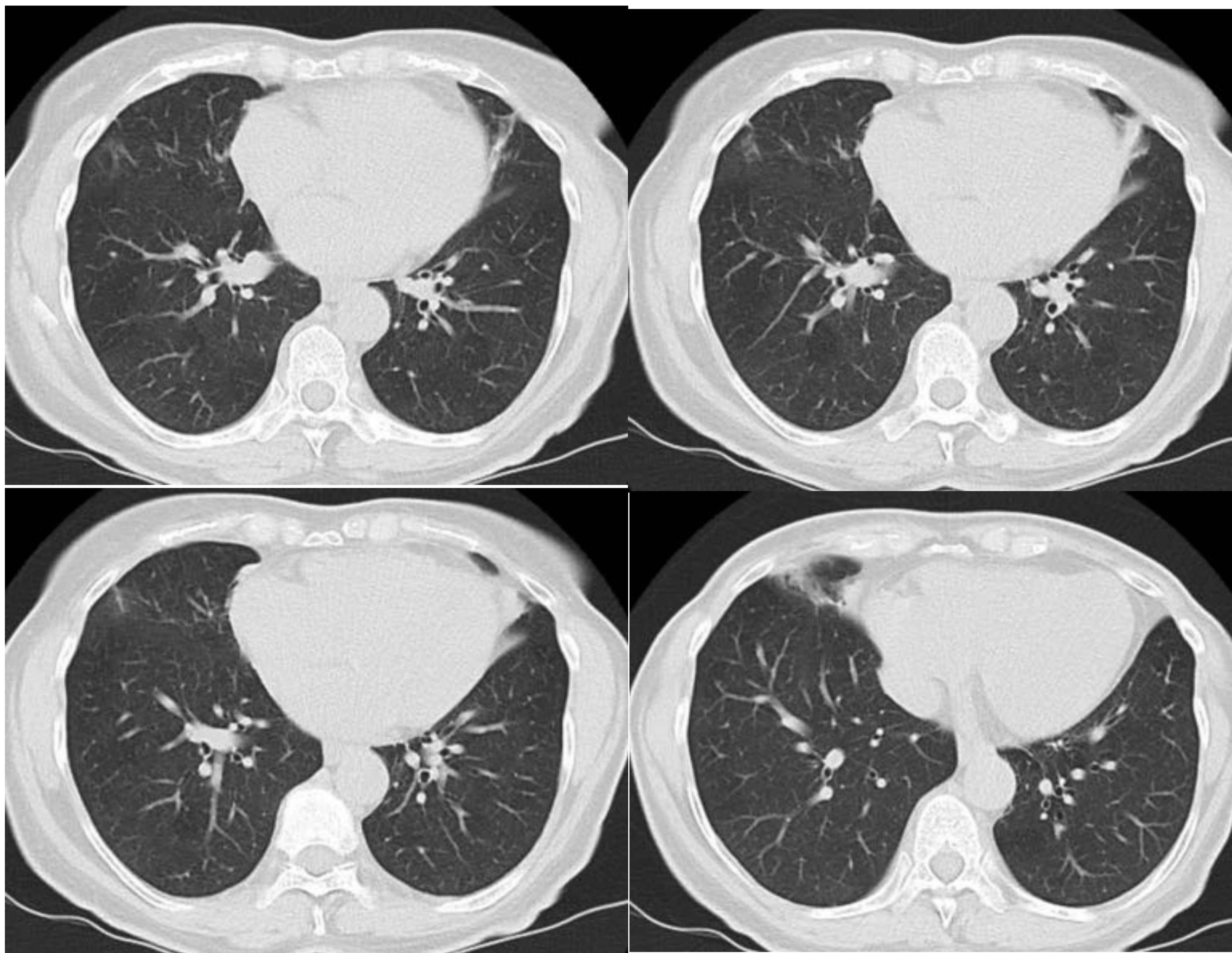


Colonización versus infección:

El diagnóstico de micobacterias no tuberculosas no obliga a iniciar el tratamiento inmediatamente. Antes de iniciarlo deben considerarse otros factores como la edad, comorbilidades, esperanza de vida, etc debido a que los tratamientos son prolongados, con potenciales efectos secundarios y en muchos casos con escasa respuesta a los mismos con alta tasa de recidiva o persistencia de los síntomas.

Caso 5

Mujer de 68 años con inmunodeficiencia IGG. Tosedora crónica con catarros de repetición.



Opacidades en LMD y língula con pequeñas bronquielectasias

Cultivo micobacterias: un aislamiento único de MYCOBACTERIUM CHIMAERA INTRACELLULARE GROUP. En cultivos previos de más de 6 muestras siempre negativo.
Se decidió no tratar y en seguimiento a los 6 meses todos los cultivos fueron negativos



MA y coinfección con otros gérmenes:

Es frecuente la coexistencia con otros gérmenes, siendo los más comunes: *Pseudomonas aeruginosa*, (relacionándose a éste con una mayor disfunción pulmonar) *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, que requerirán su tratamiento específico.

Caso 6



Mujer de 60 años, con infecciones de repetición con bronquiectasias bilaterales con diagnóstico microbiológico previo de *Mycobacterium kansasii* en tratamiento. Actualmente baciloscopia negativa y cultivos de esputo negativos para micobacterias. Aislamiento de *Pseudomonas Synxantha*. Se instauró tratamiento antibiótico para la *Pseudomonas*.

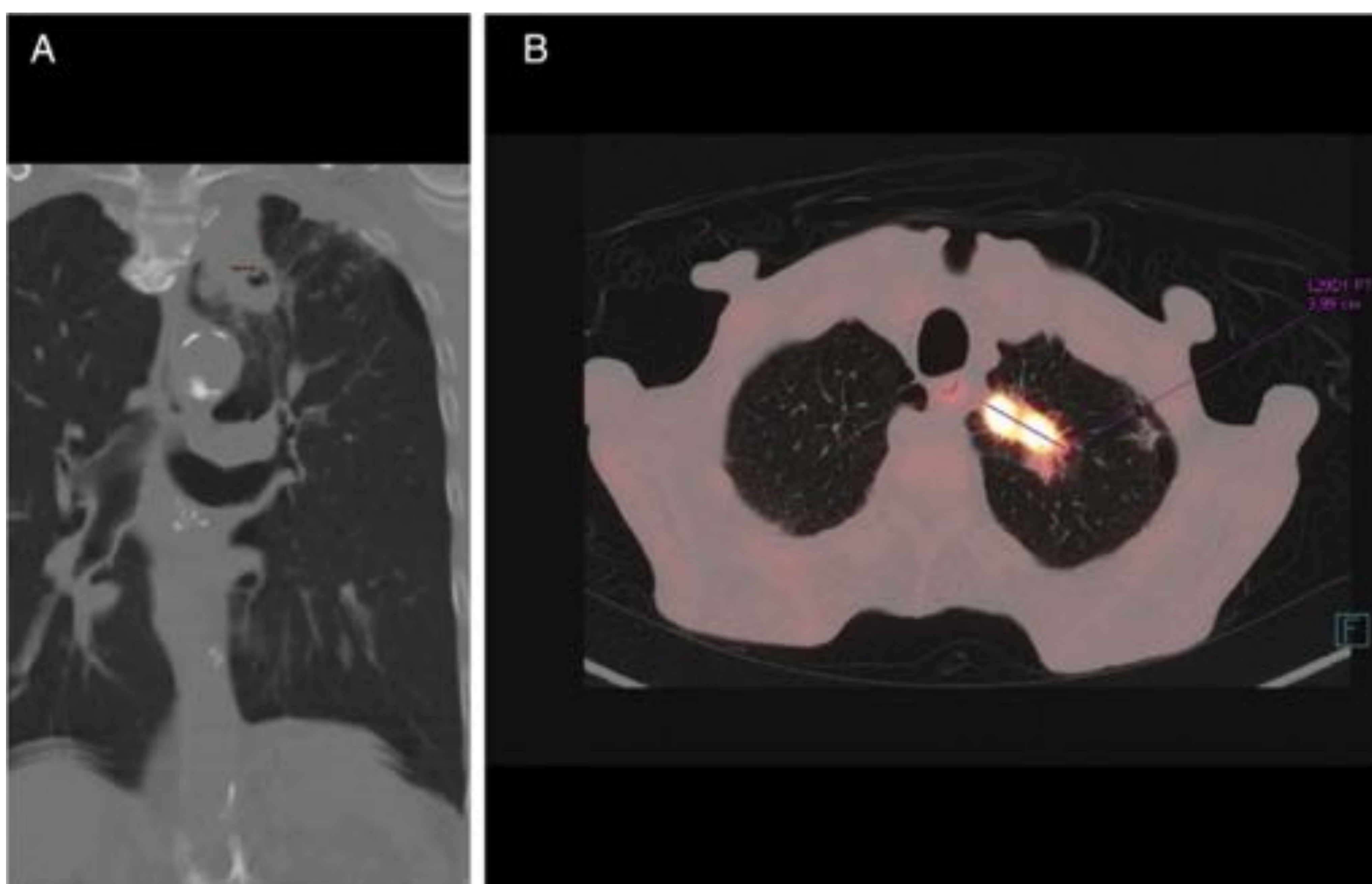


Micobacterias ambientales y cáncer

- Es conocida desde hace mucho tiempo la asociación de tuberculosis y cáncer de pulmón pero existen muy escasas publicaciones de la asociación de micobacterias no tuberculosas y cáncer.
- La coexistencia de ambas casi siempre implica un retraso en el diagnóstico de una de las dos entidades.

Caso 7

Varón de 73 años, fumador, con EPOC grave. Consulta por astenia, pérdida de peso y tos sin fiebre.



A. TC coronal: Masa cavitada de paredes gruesas en lóbulo superior izquierdo. B. En PET-TAC presenta alta captación de FDG

En tres muestras de esputo se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo de Löwenstein-Jensen mostró crecimiento de *Mycobacterium xenopi*. Se realizó broncoscopia y biopsia que demostró un carcinoma de células escamosas.

De ref 16-Martín Asenjo M, Martín Guerra J, López Pedreira MR y Prieto de Paula JM. *Mycobacterium xenopi* y carcinoma pulmonar de células escamosas. Arch Bronconeumol 2017; 53:692-703



Conclusiones

- Las micobacterias no tuberculosas son cada vez más relevantes en la patología infecciosa pulmonar.
- El diagnóstico no es fácil ni rápido y debe cumplir los criterios de la ATS/IDSA.
- El conocimiento de esta entidad por parte del radiólogo nos permitirá sospecharla, lo cual facilitará su diagnóstico y tratamiento.



Bibliografía:

- 1- Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. Chest* 1992; 101:1605–09.
- 2- Camarena Miñana JJ y González Pellicer R. *Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar . Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29: 66-75.
- 3- Caminero Luna JA. *Micobacterias atípicas. BSCP Can Ped* 2001; 25 nº2.
- 4-García García JM, Palacios Gutiérrez JJ, Sánchez Antuña AA. *Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 206-19.
- 5- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367–416.
- 6- Tutor Ureta P, Mellor Pita S, Yebra Bango M, Vargas JA. *Bronquiectasias em lóbulo medio e infección por mycobacterium avium complex. Síndrome de Lady Windermere. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 590-4.
- 7-Ortega González, Sánchez J, Marcos Rodríguez PJ. *Síndrome de Lady Windermere. Arch Bronconeumol.* 2007; 43:295-96.
- 8- Goeminne H, Peleman R.A, Brusselle G, Tournoy K.G. *Mycobacterium avium complex with a distinct clinical and iconographic presentation: the Lady Windermere syndrome. Acta Clinica Belgica* 2006; 61:79-81
- 9-Martínez S, MCAdams HP, Batchu ChS. *The many faces of pulmonary non tuberculous mycobacterial infection. AJR* 2007; 189: 177-186.
- 10-Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Li Ding L, Shea Y, et al. *Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prospective Study of a Distinct Preexisting Syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1066–74.
- 11- Prieto de Paula JM, Cepedello S, Uzcátegui MG y López Pedreira R. *Síndrome de Lady Windermere: afectación del lóbulo medio y llingula por Mycobacterium avium complex. Rev Clin Esp.* 2014.
- 12-Donatelly C and Mehta AC. *Lady Windermere Syndrome: Mycobacterium of sophistication. Cleveland Clinic Journal of medicine* 2015; 82: 641-43.
- 13-Figueira Gonçalves JM y Rodríguez González J. *Síndrome de Lady Windermere. ¿Una entidad exclusiva de mujeres?. Arch Bronconeumol* 2016; 52: 533-539.
- 14- Máiz Carro L, Barbero Herranz E, Nieto Royo R. *Infecciones respiratorias por micobacterias no tuberculosas. Medicina Clínica* 2018; 150: 191-197.
- 15- Blanco Conde S, Nebredo Mayoral T, Labayru Echevarría C, Brezmes Valdivieso F, López Medrano R , Nogueira González B. *Síndrome de Lady Windermere em Castilla y León. Enf Infecc Microbiol Clin* 2018; 36: 644-647.
- 16-Martín Asenjo M, Martín Guerra J, López Pedreira MR y Prieto de Paula JM. *Mycobacterium xenopi y carcinoma pulmonar de células escamosas. Arch Bronconeumol* 2017; 53:692-703