



Neutropenia grave secundaria al tratamiento médico de una adenitis por micobacterias no tuberculosas

Ignacio Ruiz del Olmo, Beatriz Romera, Carmelo Guerrero, Pedro Burgués y Matilde Bustillo

Hospital Ernest Lluch Martín,
Calatayud, Zaragoza, España.

Servicio de Pediatría (IRO, BR).

Hospital Infantil Universitario
Miguel Servet, Zaragoza.

Servicio de Pediatría, Unidad

Infectología (CG, MB).

Servicio de Cirugía Pediátrica (PB).

Los autores declaran no tener
ningún conflicto de intereses ni
fuente de financiamiento.

Recibido: 29 de mayo de 2015

Aceptado: 20 de agosto de 2015

Correspondencia a:

Ignacio Ruiz del Olmo I.

jiruizdelolmo@salud.aragon.es

Severe neutropenia as side effect of medical treatment in nontuberculous mycobacterial adenitis

Non-tuberculous mycobacterial adenitis is getting more common in our environment. Epidemiologic studies and clinical trials published nowadays are limited. We present a 2-years-old boy diagnosed of *Mycobacterium intracellulare* adenitis and severe neutropenia as side effect of combined treatment with oral azithromycin and rifabutin, which recovers after suspending the second one. Liver metabolism of macrolide seems to increase other drugs toxicity, in this case, rifabutin. The patient eventually needed surgery due to persistence of the adenitis despite treatment with antibiotics.

Key words: Adenitis, non-tuberculous mycobacteria, neutropenia, rifabutin.

Palabras clave: Adenitis, micobacteria no tuberculosa, neutropenia, rifabutin.

Introducción

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) son cada vez más frecuentes en nuestro medio, siendo la linfadenitis subaguda cervico-facial la presentación más habitual. Sin embargo, no existen ensayos clínicos controlados concluyentes que valoren la eficacia y seguridad de las distintas terapias. La exéresis completa del ganglio afectado se considera actualmente el tratamiento de elección, aunque otras alternativas terapéuticas como la observación clínica y el tratamiento médico con o sin cirugía pueden ser consideradas.

Caso clínico

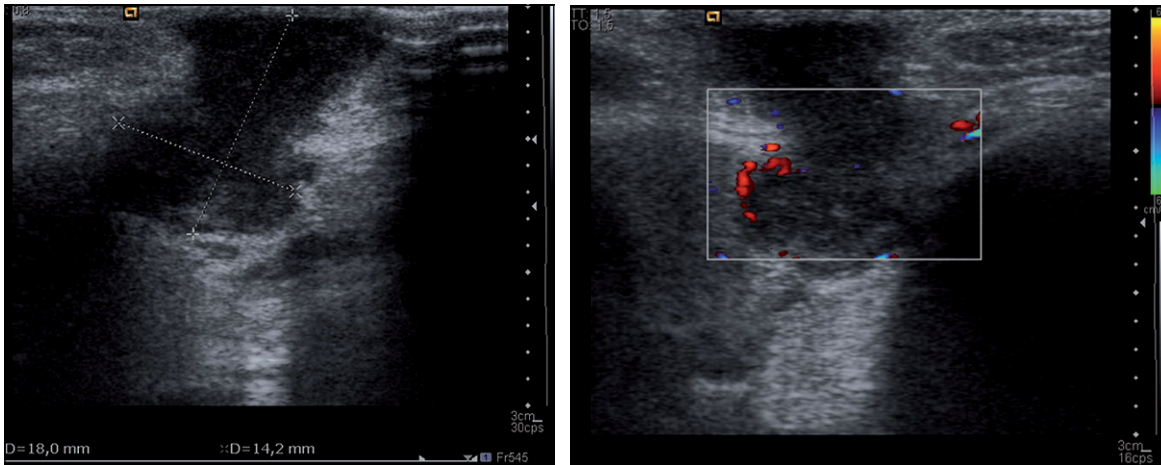
Niño de 2 años, de sexo masculino, previamente sano y sin antecedentes de interés, consultó por una adenopatía submandibular derecha de diez semanas de evolución como único síntoma, sin respuesta a tratamiento antimicrobiano con amoxicilina con ácido clavulánico oral y antiinflamatorios no esteroideos. Al examen físico la adenopatía era de un tamaño de 2 x 2 cm, no adherida, con discreta fluctuación y con piel adyacente eritematoviolácea; el resto de la exploración era normal. Los marcadores de infección e inflamación y las serologías para virus de Epstein Barr, sífilis, toxoplasma, citomegalovirus y *Bartonella henselae* fueron negativos. Se tomaron hemocultivos que también fueron negativos. Dentro del estudio de *Mycobacterium tuberculosis*, la prueba de tuberculina fue menor a 5 mm, Quantiferón (QuantIFERON-TB Gold test in tube®; Cellestis, Victoria, Australia) fue negativo, así como la RPC para el complejo tuberculosis. La radio-

grafía de tórax fue normal. Se realizó una ecotomografía del ganglio afectado que mostró una formación nodular submandibular derecha de morfología en diábolo, ejes 18 x 14 mm, densidad no homogénea y vascularización periférica y región medial, impresionando un “absceso en botón de camisa” (Figura 1A y 1B).

Ante la sospecha clínica de una adenitis por MNT, y dado el estadio evolutivo (III-IV), se realizó un drenaje ganglionar para estudio microbiológico y anatomopatológico, y se inició tratamiento oral con azitromicina 10 mg/kg/día y rifabutin 5 mg/kg/día.

Una semana después, volvió a consultar por fiebre de 48 h de evolución, sin otra sintomatología. Se controlaron exámenes de laboratorio en que destacó un hemograma con 1.200 leucocitos/mm³ y un recuento de neutrófilos de 300 cél/mm³, con el resto de las series normales. La PCR fue normal y los hemocultivos fueron negativos, el perfil bioquímico era normal. Se interpretó la neutropenia como efecto adverso secundario a rifabutin. Se decidió iniciar tratamiento antimicrobiano intravenoso de amplio espectro mientras el paciente estuviera neutropénico, se suspendió la rifabutin y se reemplazó por ciprofloxacina oral 30 mg/kg/día. El paciente se hizo afebril a las 24 h y se normalizó el recuento de neutrófilos en los controles posteriores, pudiendo ser dado de alta al séptimo día.

El cultivo fue positivo para *Mycobacterium intracellulare*, tras 25 días de incubación. La identificación se realizó mediante las técnicas *Genotype Mycobacterium* CM (Hain Diagnostika, Nehren, Alemania) y MALDI-TOF (*score* 2,00). Se efectuaron pruebas de resistencia, presentando susceptibilidad a macrólidos y resistencia a quinolonas y antituberculosos habituales.



Figuras 1A. Ecotomografía y **1B:** Eco-doppler del ganglio afectado: formación nodular submandibular derecha de morfología en diábolo, ejes 18 x 14 mm, densidad no homogénea y vascularización periférica y región medial, impresionando de “absceso en botón de camisa”.

Tras ocho meses de antibioterapia persistió la adenopatía sin fistulización, con cicatriz hipertrófica, por lo que finalmente se realizó una exéresis quirúrgica sin complicaciones.

Discusión

La adenitis cervical es la manifestación más frecuente de la infección por MNT en el niño inmunocompetente. Corresponden a 10-20% de las linfadenitis cervicales, submandibulares y preauriculares en la edad preescolar. Afecta a niños entre el año y los 5 años de edad, siendo infrecuente sobre los 10 años, en que predomina la adenitis tuberculosa¹.

La incidencia de la infección por MNT en la edad pediátrica ha aumentado considerablemente en los últimos años. Hasta mediados de los noventa se registraban 1,2 casos/año en la Comunidad de Madrid (España), siendo actualmente 5,25 casos/año². En países como Holanda o Australia alcanza un caso por 100.000 habitantes^{3,4}. Dicho aumento coincide con la disminución de niños vacunados de tuberculosis (TB) en los países desarrollados. Se estima que 20-60% de los niños con prueba de tuberculina positiva y sin factores de riesgo para TB estarían infectados por MNT⁵. La vacuna BCG podría proteger frente a varias especies de MNT, hecho demostrado en animales⁶⁻⁸.

La especie de MNT más frecuente es *M. avium* (70-80%), aislado en la mayor parte de Europa, E.U.A y Australia; le siguen *M. scrofulaceum* (10-20%) y *M. kansasii* (5%)⁹.

Las MNT están ampliamente presentes en la naturaleza: en el agua, tierra, leche, animales (principalmente aves) y pueden contaminar el instrumental sanitario. Tras la inhalación, inoculación o ingestión de material contaminado se desarrolla con la infección de los gan-

glios cervicales en 90% de los casos. De forma natural, se produce un aumento progresivo de la adenopatía, con coloración violácea de la piel, fistulización en 3-4 meses, y curso crónico e indolente hasta cicatrizar en 12-18 meses. A veces involuciona espontáneamente con fibrosis o calcificación (Tabla 1).

La realización de radiografía de tórax está recomendada en todos los casos (Tabla 2), mientras que la ecografía cervical es de elección por su accesibilidad e inocuidad². La anatomía patológica muestra necrosis e inflamación granulomatosa y bacilos alcohol ácido resistentes en 20-50% de los casos. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento¹ o la confirmación por detección de biología molecular (RPC) de los MNT¹¹.

El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica precoz (durante el primer mes), grado de recomendación

Tabla 1. Estadios de las adenitis por MNT, según Penn y cols¹⁰

I	Adenopatía adherida indolora
II	Licuefacción interior de adenopatía, aspecto fluctuante
III	Coloración violácea y aspecto brillante/fino de la piel
IV	Descamación de la piel y drenaje/fistulización

Tabla 2. Indicaciones de radiografía tórax en adenitis por MNT

Síntomas sistémicos y/o respiratorios
Prueba de tuberculina (PPD) > 10 mm
QuantiFERON positivo
Edad > 5 años
Contacto conocido con tuberculosis



Tabla 3. Indicaciones de tratamiento médico de adenitis por MNT

Imposibilidad de realizar cirugía o rechazo expreso de la familia
Retraso > 1 mes en la intervención
Localización anatómica difícil con alto riesgo de complicaciones (lesión estructuras vasculo-nerviosas)
Extirpación incompleta del ganglio afectado
Adenitis extensas con compromiso bilateral
Evolución tardía con múltiples fistulizaciones
Recidiva tras cirugía
Según, Núñez y cols. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas ² .

B (moderada evidencia) y un nivel de evidencia II (basado en estudios de cohortes o casos-control)^{2,12}. La cirugía previene las secuelas estéticas, reduce la necesidad de reintervención¹³ y presenta mayores tasas de éxito terapéutico⁴. Por el contrario, la antibioterapia está indicada como primera línea de tratamiento (Tabla 3)². El riesgo de reintervención es mayor y estadísticamente significativo si se opta inicialmente por drenaje o curetaje¹⁴. En nuestro caso, se decidió obtener una muestra para estudio microbiológico y anatomopatológico a través de un drenaje que nos ayudara en el diagnóstico diferencial, e iniciar posteriormente antibioterapia oral, al no reunir las condiciones para exéresis completa como primera opción.

La baja incidencia de adenitis MNT ha impedido el desarrollo de ensayos clínicos controlados en niños que compare el tratamiento médico frente a la cirugía. Zimmermann y cols., publicaron recientemente una revisión sistemática de todos los estudios realizados sobre el tema¹⁵. Estudios más pequeños, como el de Hazra y cols. y Berger y cols., demuestran efectividad de los macrólidos con respecto a cirugía^{16,17}. Luong y cols. administraron antimicrobianos a 45 de 55 niños con adenitis por MNT, 67% no necesitó exéresis y de éstos 77% (23 casos) mostraron regresión al segundo mes¹⁸. El estudio clínico más amplio sobre el tema, realizado por Lindeboom y cols., asignó aleatoriamente claritromicina y rifabutina a un grupo, conducta expectante al segundo grupo y cirugía al tercero, de un total de 100 niños afectados. La tasa de curación fue de 96% para el último grupo, mientras que con antibioterapia fue 66%. El tiempo medio de resolución no difirió significativamente entre el grupo con antimicrobianos y el de observación¹⁹. Son pocos los estudios observacionales que adopten una conducta expectante. Zeharia y cols. concluyeron que 71% a los 6 meses y 100% a los 9-12 meses, de un total de 92 niños israelíes presentaron resolución completa de la adenitis por MNT, sin ninguna intervención²⁰.

El tratamiento antimicrobiano debe ser combinado para evitar resistencia; e incluye un macrólido (azitro o

claritromicina) asociado a rifabutina/rifampicina¹⁵ o ciprofloxacina o etambutol^{2,21}. Actualmente no existe consenso sobre la duración de la terapia, pero se recomienda un mínimo de seis meses. Otras especies diferentes de *M. avium complex*, tales como *M. kansasii* o *M. lentiflavum* necesitan una cobertura más amplia con rifabutina, etambutol e isoniazida debido a la resistencia desarrollada a los antibacterianos; mientras que otros como *M. fortuitum* son altamente sensibles a macrólidos de última generación y/o quinolonas²².

Nuestro paciente presentó neutropenia y fiebre a la semana de comenzar con azitromicina y rifabutina. La rifabutina es un inductor del citocromo P-450 IIIA4 (CYP3A4) hepático. Los macrólidos también utilizan esta vía para su metabolización, formando un complejo metabolito-CYP3A4 inactivo que inhibe el metabolismo de otros fármacos²³. En dos estudios aleatorizados con voluntarios adultos sanos que recibieron un macrólido (azitromicina o claritromicina) y rifabutina se observó hasta 50-60% de casos con neutropenia que obligaron a suspenderlos. En el primero de ellos, la claritromicina parece inhibir el metabolismo de la rifabutina y aumentar la toxicidad de ésta²⁴. Por el contrario, en el segundo estudio los resultados muestran que el régimen de azitromicina y rifabutina no parece tener efecto significativo en la farmacocinética entre ellos²⁵. En ambos casos, los autores recomiendan monitorización estrecha del hemograma.

En conclusión, el manejo de las adenitis por MNT en niños requiere de la estrecha colaboración entre pediatras, cirujanos y microbiólogos con el fin de ofrecer el mayor beneficio terapéutico al paciente. A pesar de la escasa disponibilidad de estudios y ensayos clínicos en esta edad, la mayoría coinciden en que el tratamiento de elección es la exéresis completa precoz. En aquellos casos en los que se utilice tratamiento antimicrobiano, de forma aislada o combinada con cirugía, hay que tener siempre presente el riesgo de efectos secundarios que puedan ocasionar, a pesar de su baja frecuencia.

Resumen

Las adenopatías por micobacterias no tuberculosas (AMNT) son cada vez más frecuentes en nuestro medio. Los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos controlados publicados hasta la fecha son escasos. Presentamos el caso de un niño de 2 años con el diagnóstico de una adenitis por *Mycobacterium intracellulare* que desarrolló una neutropenia grave secundaria a la terapia combinada de azitromicina y rifabutina oral. La metabolización hepática de los macrólidos parece aumentar la toxicidad de otros fármacos, en este caso, la rifabutina. Finalmente, al paciente se le realizó una exéresis quirúrgica por persistencia de la adenitis a pesar de la antibioterapia.



Referencias bibliográficas

- 1.- Gould E, Rosenfeld E A. *Mycobacterium* species non tuberculosis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and Practice of Paediatric Infectious Diseases. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 811-5.
- 2.- Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F y Grupo de Trabajo sobre Infección por micobacterias no tuberculosas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la SEIP sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. An Pediatr (Barc) 2012; 77: 208.e1-208.e12.
- 3.- Haverkamp M H, Arend S M, Lindeboom J A, Hartwig N G, van Dissel J T. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. Clin Infect Dis 2004; 39: 450-6.
- 4.- Blyth C C, Best E J, Jones C A, Nourse C, Goldwater P N, Daley A J, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children. A prospective national study. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 801-5.
- 5.- Alcaide Megias J, Altet Gómez M N, Canela i Soler J. Epidemiología de la tuberculosis. An Esp Pediatr 2000; 53: 449-57.
- 6.- Trnka I, Dnková D, Svandová E. Six years experience with the discontinuation of BCG vaccination against *Mycobacterium avium intracellulare complex*. Tuber Lung Dis 1994; 75: 348-52.
- 7.- Romanus V, Hallander H O, Wåhlén P, Olinder-Nielsen A M, Magnusson P H, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. Tuber Lung Dis 1995; 76: 300-10.
- 8.- Orme I M, Collins F M. Prophylactic effect in mice of BCG vaccination against nontuberculous mycobacterial infections. Tubercle 1985; 66: 117-20.
- 9.- van Ingen J, Totten S E, Heifets L B, Boeree M J, Daley C L. Drug susceptibility testing and pharmacokinetics question current treatment regimens in *Mycobacterium simiae complex* disease. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 173-6.
- 10.- Penn R, Steehler M K, Sokohl A, Harley E H. Nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis: a review and proposed classification system. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75: 1599-603.
- 11.- Woods G L. The mycobacteriology laboratory and new diagnostic techniques. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 127-44.
- 12.- Maltezou H C, Spyridis P, Kafetzis D A. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 968-70.
- 13.- Albright J T, Pransky S M. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. Pediatr Clin North Am 2003; 50: 503-14.
- 14.- Vu T T, Daniel S J, Quach C. Nontuberculous mycobacteria in children: a changing pattern. J Otolaryngol 2005; 34 Suppl 1: S40-4.
- 15.- Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: a systematic review and meta-analysis. J Infect 2015; 71: 9-18.
- 16.- Hazra R, Robson C D, Ppérez-Atayde A R, Husson R N. Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: presentation and response to therapy. Clin Infect Dis 1999; 28: 123-9.
- 17.- Berger C, Pfyffer G E, Nadal D. Treatment of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis with claritromycin plus rifabutin. J Pediatr 1996; 128: 383-6.
- 18.- Luong A, McClay J E, Jafri H S, Brown O. Antibiotic therapy for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis. Laryngoscope 2005; 115: 1746-51.
- 19.- Lindeboom J A. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. Clin Infect Dis 2011; 52: 180-4.
- 20.- Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen S, Samra Z, Kaufman L, Amir J. Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical lymphadenitis with observation alone. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 920-2.
- 21.- Loeffler A M. Treatment options for nontuberculous mycobacterial adenitis in children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 957-8.
- 22.- Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliot B A, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
- 23.- Watkins P B. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 511-26.
- 24.- Apseloff G, Foulds G, LaBoy-Goral L, Willavize S, Vincent J. Comparison of azithromycin and clarithromycin in their interactions with rifabutin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1998; 38: 830-5.
- 25.- Hafner R, Bethel J, Standiford H C, Follansbee S, Cohn D L, Polk R E, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1572-7.