

Micobacteriose cutânea atípica pós-mesoterapia^{*}

Atypical cutaneous mycobacteriosis following mesotherapy^{}*

Ana Cristina Guerra de Oliveira e Sousa¹

Constança Pithon Pereira¹

Newton Sales Guimarães²

Vitória Regina Rego³

Ariene Pedreira Paixão⁴

Aryon de Almeida Barbosa Jr.⁵

Resumo: Infecções cutâneas causadas por micobactérias de crescimento rápido não são comuns. Os aspectos clínicos, histopatológicos e bacteriológicos não são muito distintos, e seu diagnóstico pode ser difícil. Apresenta-se uma paciente da Bahia, Brasil, com micobacteriose cutânea atípica por *Mycobacterium fortuitum* após mesoterapia para lipodistrofia regional (celulite), enfatizando-se a importância de considerar micobactérias na patogênese de doenças cutâneas crônicas. Palavras-chave: Micobacteriose cutânea atípica, Mesoterapia, Patologia da pele

Summary: Cutaneous infection with rapidly growing mycobacteria is uncommon. The clinical, histopathological and bacteriological features are not particularly distinctive and diagnosis may be difficult. A patient from the State of Bahia, Brazil with atypical cutaneous mycobacteriosis due to *Mycobacterium fortuitum* after mesotherapy for regional lipodystrophy ("cellulitis") is presented. The importance of considering mycobacteria in the pathogenesis of chronic cutaneous disease is stressed. Key words: Atypical cutaneous mycobacteriosis, Mesotherapy, Skin Pathology

INTRODUÇÃO

Recentemente foram feitos alguns relatos de infecções por micobactérias atípicas em pacientes imunocomprometidos e também em condições de diminuição da resistência tecidual local, por exemplo, abscessos hipodérmicos, inflamações de implantes e trauma. Em contraste, foram publicados¹ apenas alguns casos de infecções cutâneas por micobactéria atípica em pacientes imunocompetentes.

Micobactéria de crescimento rápido, o *M. fortuitum* é um organismo de potencial patogênico muito baixo, mas de importância crescente, sendo com frequência adquirido em hospitais e podendo infectar pacientes com imunossupressão

INTRODUCTION

In recent years, there have been some reports of infections by atypical mycobacteria in immunocompromised patients and also in conditions of reduced local tissue resistance, i.e. hypodermic abscesses, implant inflammations, and trauma. In contrast, only a few cases of skin infections by atypical mycobacteria in immunocompetent patients have been published.¹

Rapidly growing mycobacteria, *M. fortuitum*, is an organism of very low pathogenic potential, but of increasing importance, which is often hospital-acquired and can infect patients with iatrogenic immunosuppres-

Recebido em 14.07.2000. / Received in July, 14th of 2000.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 09.06.2001. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in Junny, 09th of 2001.

* Trabalho realizado no IPAC – Instituto de Patologia Geral e Cutânea. / Work done at "IPAC – Instituto de Patologia Geral e Cutânea".

¹ Especialista em dermatologia pela SBD / M.D. in Dermatology from SBD.

² Dermatopatologista, mestre em dermatologia, professor adjunto de dermatologia da Universidade Federal da Bahia / M.D. Dermatopathologist, Masters in Dermatology, Professor of Dermatology at the Bahia Federal University.

³ Professor-assistente de dermatologia da Universidade Federal da Bahia / Assistant Professor of Dermatology at the Bahia Federal University.

⁴ Professor auxiliar de dermatologia da Fundação Baiana para o Desenvolvimento das Ciências / Auxiliary Professor of Dermatology at the Bahia Foundation for the Development of Science.

⁵ Patologista, mestre, doutor em medicina, pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz / Pathologist, Masters, Ph.D. in Medicine, Researcher of the Oswaldo Cruz Foundation.

iatrogênica. Ele cresce rapidamente em meio de cultura para micobactérias e deve ser distinguido de espécies não patogênicas de crescimento rápido e micobactérias de crescimento lento. Amplamente distribuído na natureza e em quase todos os continentes, em particular no solo e na água, pode ser frequentemente detectado nas membranas mucosas de indivíduos saudáveis e está em geral presente no ambiente hospitalar, sobretudo nos reservatórios de água. Ele pode contaminar também materiais cirúrgicos e instrumental, peças de reposição de válvula cardíaca e equipamentos ou soluções de injeção hipodérmica.^{2,3} A infecção cutânea com *Mycobacterium fortuitum*, uma micobactéria atípica de crescimento rápido onipresente, ocorre com mais frequência como complicação de lesão pós-cirúrgica ou no local de uma lesão penetrante na pele.⁴ Pequenos traumas por fragmentos ou prurido também podem introduzir essas micobactérias na pele.⁵

Os autores relatam o caso de uma mulher em quem o *M. fortuitum* causou vários abscessos de tecido mole nos membros inferiores após mesoterapia para lipodistrofia regional (celulite). São descritos os achados laboratoriais e a conduta subsequente.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 41 anos de idade apresentou-se queixando-se de vários abscessos e fistulas na porção superior das coxas. As lesões haviam aparecido um mês antes, após uma sessão de mesoterapia. Durante as três semanas seguintes ao procedimento, a paciente desenvolveu nódulos subcutâneos violáceos, quentes, indurados, não dolorosos, flutuantes e de crescimento lento, envolvendo os locais de injeção (Figura 1). A biópsia de uma lesão mostrou infiltrado granulomatoso na derme profunda e no tecido subcutâneo, com diversos neutrófilos e necrose de liquefação (Figura 2). Não foi identificada

*sion. It readily grows on routine mycobacterial culture media and must be distinguished from non-pathogenic rapidly growing species and slowly growing mycobacteria. Widely distributed in nature and in nearly all continents, particularly in soil and water, it is often detected on the mucous membranes of healthy persons and is frequently present in hospital environments, especially in the water supply. It may also contaminate surgical apparatus and instruments, heart valve replacements, and hypodermic injection equipment or solutions.^{2,3} Cutaneous infection with *Mycobacterium fortuitum*, an ubiquitous rapid growing atypical mycobacterium, most often occurs as a post-surgical wound complication or at the site of a penetrating injury to the skin.⁴ Minor trauma by splinters or scratching may also introduce these mycobacteria into the skin.⁵*

*We report the case of a woman in whom *M. fortuitum* caused many soft tissue abscess along the thighs following mesotherapy for regional lipodystrophy ("cellulitis"). The laboratory findings and subsequent management of the case are described.*

CASE REPORT

A 41-year-old woman presented complaining of several abscess and fistulas on the upper thighs that appeared one month previously after a session of mesotherapy. Over the next three weeks following this procedure, the patient developed violaceous, warm, indurated painless, fluctuant and slow-growing subcutaneous nodules involving the injection sites (Figure 1). A biopsy specimen from one lesion showed a granulomatous infiltrate of deep dermis and subcutaneous tissue, with numerous neutrophils and liquefactive necrosis (Figure 2). No acid-



Figura 1: Várias lesões de aparência nodular envolvendo os locais de injeção, distribuídas na porção superior das coxas.

Figure 1. Several lesions of nodular appearance involving the injection sites distributed on the upper thighs.

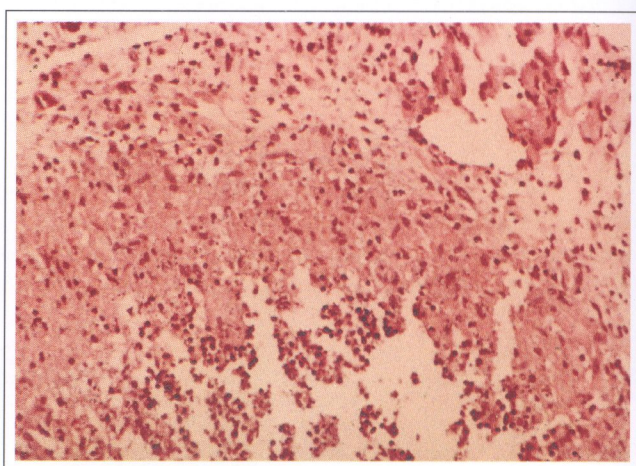


Figura 2: Corte histológico de biópsia da pele de pápula isolada, apresentando infiltrado granulomatoso da derme profunda e tecido subcutâneo, com diversos neutrófilos e necrose liquefativa. HE, x80

Figure 2: Histological section of skin biopsy from isolated papule, showing a granulomatous infiltrate of deep dermis and subcutaneous tissue, with numerous neutrophils and liquefactive necrosis. HE, X 80.

nenhuma bactéria acidorresistente (BAR) usando-se a coloração de Fite-Faraco. Não foram observados fungos ou parasitas usando-se a coloração PAS ou por impregnação com prata. A cultura mostrou um rápido crescimento de bactéria acidorresistente atípica, que foi posteriormente identificada como *Mycobacterium fortuitum*. Os valores laboratoriais de rotina e os testes intradérmicos encontravam-se dentro dos limites normais. A sorologia para HIV foi negativa. Não foi notada nenhuma alteração radiológica no tórax. O histórico médico da paciente era de hipotireoidismo acentuado, para o qual ela tomava hormônios da tireóide. Foi tratada com Amicacina 500mg/d durante três meses e também com Etambutol 900mg/d; Pirizinamida 300mg/d e Ofloxacina 600mg/d durante 12 meses, resultando em regressão progressiva das lesões. Não foi realizada drenagem cirúrgica dos abscessos.

DISCUSSÃO

A mesoterapia é um procedimento médico alternativo, isto é, um método de tratamento no qual são infiltradas pequenas quantidades de substâncias farmacológicas vias intradérmica e subcutânea em loco dolenti em pequenos intervalos de tempo.⁶ Dessa forma administra-se uma mistura de drogas imediatamente disponíveis. Até o momento não existe explicação científica para o efeito dessa terapia. Existem muitas indicações para mesoterapia, embora a maioria das aplicações concentre-se no campo das afecções osteoarticulares. Outras indicações são alopecia androgenética, lipodistrofias regionais, bem como diversos sintomas subjetivos. São relatadas várias complicações desse método, a maioria relacionada com as drogas injetadas, embora às vezes também algumas associadas a microorganismos.⁷ Em uma pesquisa retrospectiva recente na França,⁸ referente a micobacterioses cutâneas atípicas (MCA), 15% dos casos contraíram a doença como resultado de mesoterapia.

A *Mycobacterium fortuitum*, uma micobactéria atípica, tem sido identificada, com crescente frequência, como causa de infecções resistentes da pele e de tecidos moles, embora uma revisão da literatura revele apenas alguns relatos de infecções causadas por esse agente após mesoterapia. A *Mycobacterium fortuitum* comparada à *M. tuberculosis* é um patógeno fraco, e pacientes infectados não são considerados contagiosos. A doença é provavelmente adquirida de fontes ambientais, pela entrada direta de organismos através da pele traumatizada ou membranas mucosas ou por aspiração em pulmões previamente anormais.

Os sinais clínicos, radiológicos, bacteriológicos e histológicos de MCA em geral não são muito característicos e inequívocos, fazendo-se necessário um estudo bacteriológico completo a fim de serem evitados erros no diagnóstico. Clinicamente, o processo se inicia com uma leve inflamação na pele poucos dias após a infecção. Essas pequenas alterações são acompanhadas, no prazo de algumas semanas por nódulos subcutâneos indolores, flutuação e, eventualmente, uma úlcera supurada. A doença clínica cutânea com esses patógenos parece seguir um dos dois padrões:⁹ nos hospedei-

fast bacteria (AFB) using the Fite-Faraco stain were identified. No fungi or parasites were seen using PAS stain or by silver impregnation. Culture showed a rapidly growing atypical acid-fast bacteria, which was later identified as *Mycobacterium fortuitum*. Routine laboratory values and the intradermal tests were within normal limits. Serology for HIV was negative. No chest radiological alteration was noted. Her medical history was remarkable for hypothyroidism, for which she was receiving thyroid hormones. She was treated with Amicacin 500mg/d for three months; and also with Etambutol 900mg/d; Pirizinamide 300mg/d and Ofloxacin 600mg/d for twelve months, resulting in progressive regression of the lesions. Surgical drainage of the abscesses was not performed.

DISCUSSION

Mesotherapy is an alternative medical process, i.e. a method of treatment in which intradermal and subcutaneous infiltration of small amounts of pharmacological substances are given loco dolenti at short intervals of time.⁶ In this way a mixture of readily available drugs is administered. As yet there is no scientific explanation for the effect of this therapy. There are many indications for mesotherapy, although most applications are found in the field of the osteo-articular affections. Other indications are androgenic alopecia, regional lipodystrophies as well as many subjective symptoms. Various complications of this method are reported, mostly related with injected drugs but sometimes also associated with microorganisms.⁷ In a recent retrospective inquiry in France,⁸ concerning atypical cutaneous mycobacterioses (ACM), 15% of the cases contracted the disease as a result of mesotherapy.

Atypical mycobacteria *Mycobacterium fortuitum*, is being identified with increasing frequency as cause of resistant, cutaneous and soft tissue infection, however a review of the literature reveals only a few reports of infections caused by this agent following mesotherapy. *Mycobacterium fortuitum* compared to *M. tuberculosis* is a weak pathogen and infected patients are not considered contagious. Disease is probably acquired from environmental sources by direct entry of the organisms through traumatized skin or mucous membranes or by aspiration into previously abnormal lungs.

The clinical, radiological, bacteriological and histological signs of ACM are generally not very characteristic and unequivocal, but there is a need for a complete bacteriological survey to avoid missing the diagnosis. Clinically, a mild inflammation starts in the skin a few days after infection. These minor changes are followed within a few weeks by a painless subcutaneous nodule, fluctuation and eventually a draining ulcer. Clinical cutaneous disease with these pathogens seems to follow one of two patterns⁹: in the immuno-

ros imunocompetentes, uma lesão traumática é seguida pelo desenvolvimento e formação de abscessos localizados; mas no indivíduo imunocomprometido não há histórico de trauma e o paciente apresenta múltiplas lesões nodulares subcutâneas.

As características histopatológicas são variáveis e freqüentemente não sugerem micobacteriose, porém podem auxiliar no diagnóstico. Existem sete padrões básicos de envolvimento cutâneo: 1) abscesso, 2) granulomas bem definidos, 3) infiltrado histiocitário difuso, 4) paniculites, 5) inflamação crônica inespecífica, 6) granulomas desnudos (sarcoidose), e 7) nódulos reumatóide-like.^{10,11} No caso apresentado, o padrão de envolvimento cutâneo foi uma forma intermediária de formação de abscesso e de granulomas epiteliais de células gigantes. Geralmente a reação granulomatosa limita o desenvolvimento da infecção; esse desenvolvimento não ocorre no paciente imunodeficiente, aumentando assim a disseminação.¹² Pacientes imunodeprimidos apresentam infiltração não-específica e exame bacteriológico geralmente positivo. As lesões cutâneas podem ser o primeiro e único sinal da doença, e a cultura ainda permanece como o procedimento diagnóstico definitivo.¹¹

Os microorganismos são em geral resistentes a agentes antituberculose, mas susceptíveis *in vitro* a diversos agentes antibacterianos comumente utilizados¹³. As três espécies patogênicas do complexo *fortuitum-chelonei* (micobactérias atípicas do Grupo IV, micobactérias de crescimento rápido), *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonei* e *M. abscessus*, apresentam grande diferença de sensibilidade antimicrobiana, e, portanto, a identificação das espécies é importante.¹⁴

O tratamento da MCA é sempre difícil e deveria começar assim que o diagnóstico fosse feito e o germe identificado. Requer geralmente um ou mais antibióticos ativos acrescidos de cirurgia adjuvante em muitos casos. São prescritas com frequência tetraciclina de terceira geração e associações de antibióticos, mas os resultados de testes *in vitro* não são reprodutíveis *in vivo*. Novos antibióticos, como a claritromicina, as quinolonas, a ansamicina e a clofazimina, estão sendo testados atualmente.⁸ A azitromicina e a claritromicina mostram-se bastante promissoras no tratamento de infecções causadas por essas bactérias acidorresistentes.¹⁵ A prevenção da infecção hospitalar baseia-se na desinfecção apropriada de aparelhos médicos potencialmente contaminados e na eliminação de água contaminada. A padronização de medidas assépticas na prática médica diária poderia prevenir tais complicações infecciosas.

Na paciente em discussão, a infecção por *Mycobacterium fortuitum* nos membros inferiores respondeu à terapia convencional com antibióticos, que se resolveu sem ressecção cirúrgica adjuvante. Entretanto, os autores acreditam que o debridamento cirúrgico imediato do tecido afetado nessas infecções, combinado à terapia antimicrobiana apropriada, encurtaria a duração e a morbidade geralmente associada à doença. □

competent host, a traumatic injury is followed by the development of localized abscess formation; but in the immunocompromised individual there is no history of trauma and the patient presents with multiple subcutaneous nodular lesions.

The histopathological features are variable and often do not suggest mycobacteriosis, but may aid diagnosis. There are seven basic patterns of skin involvement: 1) abscess, 2) well-formed granulomas, 3) diffuse histiocytic infiltration, 4) panniculitis, 5) nonspecific chronic inflammation, 6) naked (sarcoidal) granulomas, and 7) rheumatoid-like nodules.^{10,11} In the presented case, the pattern of skin involvement was an intermediate form of abscess formation and formation of epithelial giant-cell granulomas. Usually, the granulomatous reaction limits the development of the infection; such development is absent in the immunodeficient patient, thus splaying the spread.¹² Nonspecific infiltration is found in patients with immunodepression and the bacteriological examination is often positive. Cutaneous lesions can be the first and only sign of the disease and culture still remains the definitive diagnostic procedure.¹¹

The microorganisms are usually resistant to antituberculous agents but are susceptible *in vitro* to several commonly used antibacterial agents.¹³ The three pathogenic species of the *fortuitum-chelonei* complex (atypical mycobacterium of Group IV, the rapidly-growing mycobacteria), *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonei* and *M. abscessus*, show major differences in their antimicrobial sensitivities, therefore species identification is important.¹⁴

Treatment of ACM is always difficult and should start as soon as diagnosis is made and the germ identified. It generally requires one or more active antibiotics plus adjunctive surgery in many cases. Third generation tetracyclines and antibacterial combinations are often prescribed, but the results of *in vitro* tests are not reproducible *in vivo*. New antibiotics, such as clarithromycin, quinolones, ansamycin and clofazimine, are currently being tested.⁸ Azithromycin and clarithromycin show great promise for treating infections caused by these acid-fast bacteria.¹⁵ Prevention of nosocomial infection lies in proper disinfection of potentially contaminated medical devices and elimination of contaminated water. Standardization of aseptic measures in the daily medical practice could prevent such infectious complications.

In the patient under discussion, the *Mycobacterium fortuitum* infection of the thighs was responsive to conventional antimicrobial therapy, which resolved without adjunctive surgical resection. However, the authors believe that prompt surgical debridement of affected tissue in such infections, combined with appropriate antimicrobial therapy, will shorten both the duration and morbidity often associated with this disease. □

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Rosenmeier GJ, Keeling JH, Grabski WJ, McCollough ML, Solivan GA. Latent cutaneous *Mycobacterium fortuitum* infection in a healthy man. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(5Pt2):898-902.
2. Wallace RJ Jr., Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis*, 1983; 5(4):657-79.
3. Wallace RJ Jr. Diagnostic and therapeutic consideration in patients with pulmonary disease due to the rapidly growing mycobacteria. *Semin Respir Infect*, 1986; 1(4): 230-3.
4. Rotman DA, Blauvelt A, Kerdel FA. Widespread primary cutaneous infection with *Mycobacterium fortuitum*. *Int J Dermatol*, 1993; 32(7):512-4.
5. Hamrick HJ, Maddus DW, Lowry EK, Taylor LL3d, Henderson FW, Pillsbury HC. *Mycobacterium chelonae* focal abscess: case presentation and review of cutaneous infection due to Runyon Group IV organisms. *Pediatr Infect Dis*, 1984; 3(4):335-40.
6. De Ridder A, Driessens M, De Bruyne J, Dijs H, Guastavino V, De Vroey T, Verheyen G. Mesotherapy in abarticular rheumatism. *Acta Belg Med Phys*, 1989; 12(3): 91-3.
7. Friedel J, Piemont Y, Truchetet F, Cattani E. Mesotherapie et mycobacteriose cutanee a *Mycobacterium fortuitum*: une "medecine douce" a risque. *Ann Dermatol Venerol* 1987; 114(6-7):845-9.
8. Bonafe JL, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R. Atypical cutaneous mycobacterium diseases. Results of a national survey. *Ann Dermatol Venerol*, 1992; 119(6-7):463-70.
9. Silvestre Salvador JF, Betlloch MI, Alfonso R, Ramon RL, Morell AM, Navas J. Disseminated skin infection due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent patient. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 1998; 11(2):158-61.
10. Santa Cruz DJ, Strayer DS. The histologic spectrum of cutaneous mycobacteriosis. *Human Pathol*, 1982; 13(5):485-95.
11. Escalonilla P, Esteban J, Soriano ML, Farina MC, Piqu E, Grilli R, Ramirez JR, Barat A, Martin L, Requena L. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol*, 1998; 23(5):214-21.
12. Bazex J, Bauriaud R, Marguery MC. Cutaneous mycobacteriosis. *Rev Prat*, 1996; 46(13):1603-10.
13. Brown TA. The rapidly growing mycobacteria - *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Infect Control*, 1985; 6(7): 283-8.
14. Fitzgerald DA, Smith AG, Lees A, Yee L, Cooper N, Harris SC, Gibson JA. Cutaneous infection with *Mycobacterium abscessus*. *Br J Dermatol*, 1995; 132 (5): 800-4.
15. Rapp RP, McCraney SA, Goodman NL, Shaddick DJ. New macrolide antibiotics: usefulness in infections caused by mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Pharmacother* 1994; 28(11):1255-63.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Dr. Aryon Barbosa

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ

Rua Valdemar Falcão, 121, Brotas

Salvador, BA, 40295-001

Tel: (071) 356-8788

Fax: (071) 356-4292

E-mail: aryon@cpqgm.fiocruz.br