

Análisis de una serie de casos de nocardiosis, la importancia del diagnóstico diferencial con tuberculosis

Valencia-Serrano, Nicolás*
Martínez Villaseñor, Esteban**
Aguilar Hernández, Jhonatan**
Del Moral, Martha***

Analysis of nocardiosis cases, importance of the differential diagnosis with tuberculosis

Fecha de aceptación: noviembre 2016

Resumen

Nocardia pertenece al género de los actinomicetos aeróbicos, y es responsable de infecciones localizadas o sistémicas en animales y humanos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se hace una revisión retrospectiva de los expedientes de 216 pacientes egresados del Servicio de Infectología con diagnóstico de nocardiosis, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar o neumonía adquirida en la comunidad.

RESULTADOS. Se analizaron los hallazgos clínicos y bacteriológicos de 39 pacientes, 27 correspondieron al sexo masculino y 12 al femenino. Las manifestaciones clínicas de los pacientes no difieren de un padecimiento infeccioso de evolución crónica con afección de vías respiratorias bajas, como las causadas por *Mycobacterium tuberculosis*.

DISCUSIÓN. El diagnóstico diferencial es de suma trascendencia en el manejo y evolución de los pacientes infectados por *Nocardia* sp., ya que dadas sus características morfológicas y de tinción, son muy semejantes a la de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, predominantemente cuando afecta las vías respiratorias bajas.

Palabras clave: nocardiosis, tuberculosis, lesión dermatológica, neumonía.

Abstract

Nocardia belongs to the genus of aerobic actinomycetes, is responsible for localized or systemic infections in animals and humans.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective review of the records of 216 patients hospitalized at Infectious Diseases Department with diagnosis of nocardiosis, pulmonary and extra pulmonary tuberculosis or community acquired pneumonia.

RESULTS. Clinical and bacteriological findings of 39 patients were included, 27 were male and 12 female. Clinical manifestations does not differ from an infectious disease of chronic evolution with affection of low respiratory tract like those caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

DISCUSSION. In patients infected by *Nocardia* sp., differential diagnosis is very important since given their morphological and staining characteristics, they are very similar to that of *Mycobacterium tuberculosis* infection, predominantly when it affects the respiratory tract.

Keywords: nocardiosis, tuberculosis, dermatological lesion, pneumonia.

Introducción

Nocardia pertenece al género de los actinomicetos aeróbicos, y es responsable de infecciones localizadas o sistémicas en animales y humanos. El género fue denominado así después de que Edmond Nocard describió en 1888 el ais-

lamiento de un actinomiceto aeróbico en granjas de cabras y ganado. El primer caso de nocardiosis en humanos fue reportado por Eppinger en 1890. Los casos en humanos se han incrementado de manera sustancial en las últimas dos

* Médico infectólogo.

** Residente de medicina interna.

*** Laboratorio de Microbiología.

Hospital de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez",

Villahermosa, Tabasco.

Correspondencia: Dr. Nicolás Valencia Serrano

Calle 3 s/n, Col. El Recreo, C.P. 86020, Villahermosa, Tabasco.

décadas, y se han asociado con un incremento de la población inmunocomprometida y con la mejora de los métodos de detección e identificación de especies de *Nocardia* en el laboratorio clínico.¹

Su mecanismo de transmisión es a través de las vías respiratorias, con un potencial de diseminación a través de la circulación sanguínea hacia el sistema nervioso central o a la piel.²

El mayor grupo taxonómico patógeno incluye miembros de las formas del complejo de *Nocardia asteroides* (*N. asteroides* sensu stricto, *Nocardia nova*, el complejo *Nocardia transvalencis*), *Nocardia otitidis cavium*, *Nocardia farcinica* y *Nocardia brasiliensis*, pero también se ha descrito un incremento de nuevas especies.¹⁻³

Las cepas virulentas de *N. asteroides* son relativamente resistentes a la fagocitosis mediada por los neutrófilos, el organismo tiene un crecimiento logarítmico, lo cual la hace más tóxica para los macrófagos.⁴

Nocardia inhibe la fusión del fagosoma con el lisosoma, como se ha demostrado *in vitro*. La interacción no específica con los neutrófilos puede contribuir a la indolencia de la nocardiosis en el contexto de reducir la inmunidad mediada por células. Los pacientes con defectos específicos en la destrucción oxidativa por los fagocitos (por ejemplo, enfermedad granulomatosa crónica) son más vulnerables a la infección.¹

En el laboratorio de microbiología, a través de los métodos rutinarios en el estudio de secreciones respiratorias, aspirado de secreciones o líquidos, es el sitio más común de aislamiento de especies de *Nocardia* sp. Las tinciones directas de los especímenes muestran típicamente filamentos Gram positivos, finos, en forma de rosario, ramificados y que en la tinción de Ziehl-Neelsen (z-n) o Kinyoun son ácido-alcohol resistentes.

Las especies de *Nocardia* son bacilos Gram positivo aerobios pertenecientes a la familia de los Actinomicetos, en las tinciones se observan como células filamentosas en forma ramificada y son muy frecuentes en el suelo.¹⁻⁵

Material y métodos

Se hizo una revisión retrospectiva transversal observacional de los expedientes de pacientes con diagnóstico de nocardiosis, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, neumonía adquirida en la comunidad, así como lesiones fistulosas en piel egresados del Servicio de Infectología y registrados en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, en el periodo comprendido de octubre de 2011 a diciembre de 2015.

Métodos de identificación microbiológica del germen. A todas las muestras de expectoración, secreciones y líquidos obtenidas de los pacientes en estudio se les realizó tinción de Gram, tinción de Ziehl-Neelsen (tinción de BAAR), cultivo bacteriológico en medio de Sabouraud que no contenga antibióticos, como las sulfas que inhiben el desarrollo de *Nocardia*. Otros medios de cultivo empleados fueron Agar sangre, sal y manitol, Thayer-Martin y Lowenstein-Jensen.

Resultados

De todos los pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, tuberculosis pulmonar y con lesiones dermatológicas de aspecto fistuloso de larga evolución, sólo se incluyeron en este reporte los pacientes con diagnóstico microbiológico de nocardiosis. Se presentan los hallazgos clínicos y bacteriológicos de 39 pacientes, 27 correspondieron al sexo masculino y 12 al femenino, con un rango de edad de 15 a 71 años, con un promedio de 43 años, lo cual demuestra mayor afectación a la población económicamente activa.

En el cuadro 1 se presenta la distribución por ocupación, no hay predominio de algún tipo de labor, los grupos con mayor número de casos fueron: amas de casa con 11 casos, albañiles con ocho y obreros generales con seis casos; otros con menor frecuencia: cuatro comerciantes, tres estudiantes, un tablero y un veterinario. Todos los pacientes ingresaron con diagnóstico de probable tuberculosis pulmonar e infección crónica de la piel y tejidos blandos. Cabe resaltar que incluso uno de estos pacientes, del sexo femenino, recibía manejo por una tuberculosis pulmonar multitratada y diagnosticada como drogo-resistente (DR), sin que cumpliera los criterios pues no se había realizado sensibilidad antimicrobiana, como lo marca la NOM-006-SSA2-1993.⁶

Cuadro 1
Distribución por ocupación de 25 pacientes con nocardiosis

Ocupación	Número de pacientes
Ama de casa	11
Albañil	8
Estudiante	3
Tablero	1
Obrero general	6
Comerciante	4
Veterinario	1
Otros	2
Total	25

Cuadro 2
Manifestaciones clínicas en 39 pacientes con nocardiosis

Manifestación	Núm. (%)
Síndrome febril de más de tres semanas de evolución	18 (46)
Tos de más de dos semanas de evolución	20 (51)
Pérdida de peso mayor a 10 kg	13 (33)
Hemoptisis	9 (23)
Ataque al estado general	16 (41)

Las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes es de un padecimiento infeccioso de evolución crónica, con afección de vías respiratorias bajas, como en el caso de *M. tuberculosis*. En ellos predominó la tos de más de dos semanas de evolución, disminución de peso mayor a 10 kg, en promedio, evolución promedio de más de tres semanas, acompañado de síndrome febril sobre todo por la mañana y por la tarde, así como la presencia de hemoptisis en nueve de los 39 pacientes del estudio (cuadro 2).

Figura 1
Imagen de microscopía 100x. Tinción de Zihel-Nelssen. Formas filamentosas ramificadas, ácido-alcohol resistentes compatibles con el género *Nocardia* sp. Muestra de expectoración

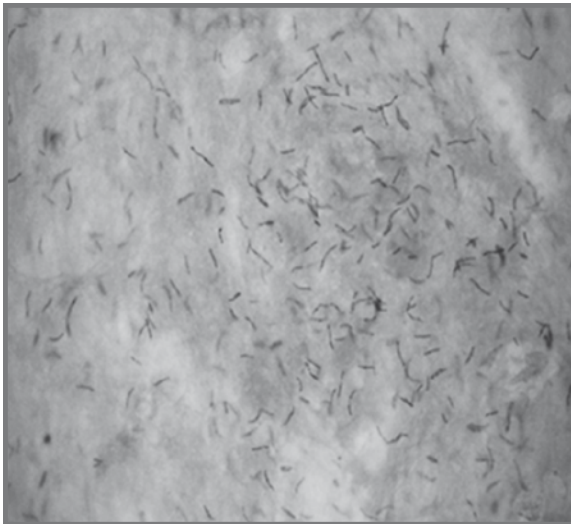


Figura 2
Imagen de microscopía 100x. Tinción de Zihel-Nelssen. Formas filamentosas ramificadas, ácido-alcohol resistentes compatibles con el género *Nocardia* sp. y BAAR. Muestra de expectoración

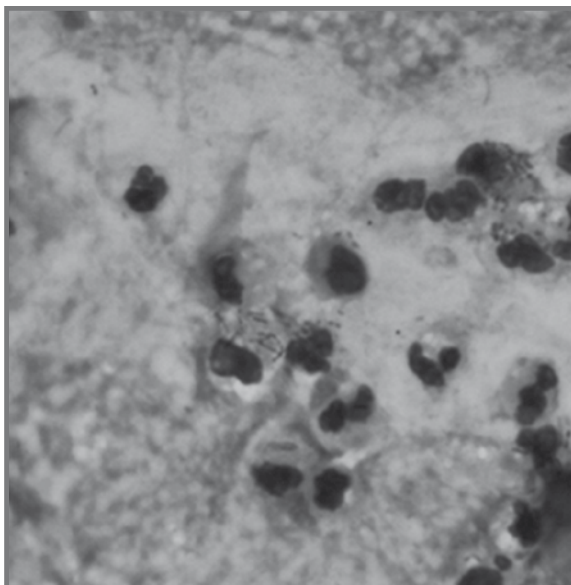


Figura 1
Cultivo de Lowenstein-Jensen, con desarrollo de *Nocardia* sp. y *M. tuberculosis*



Todas las muestras de expectoración de los pacientes se procesaron con tinción de z-n, y en 39 de ellas se demostró la presencia de "formas filamentosas ramificadas, ácido-alcohol resistentes compatibles con el género *Nocardia* sp." (figura 1) y en 10 casos se demostró la presencia de BAAR concomitante con las formas filamentosas referidas (figura 2). Los cultivos de las muestras fueron positivos en 10 de los casos para *Mycobacterium tuberculosis* y en 39 (100%) presentaron positividad a *Nocardia* sp. (figura 3).

También se demostró coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* y *Nocardia* sp. mediante BAAR y cultivo en 10 pacientes, que corresponde a 25.6% de los 39 casos. Asimismo, en siete de estos pacientes se determinó VIH/SIDA c3, que significa 17.9% de los pacientes (tabla 3).

Tabla 3
Comorbilidades encontradas en 39 pacientes con nocardiosis

Diabetes mellitus tipo 2	19 casos
Infección por VIH, estadio c3	7 casos
Tuberculosis pulmonar y nocardiosis pulmonar	10 casos
Cirrosis hepática alcohol-nutricional	2 casos
Gangrena de Fournier	1 caso

Discusión

En el presente estudio hacemos una revisión de 39 pacientes con manifestaciones pleuropulmonares e infecciones crónicas de la piel, que ingresaron al hospital con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, en los cuales se documentó como diagnóstico diferencial la presencia de *Nocardia* sp. A través de la tinción de z-n se demostró la

presencia de formas ramificadas y ácido-alcohol resistentes compatibles con el género *Nocardia* sp.

Consideramos que la importancia del estudio está en demostrar que el diagnóstico diferencial es de suma trascendencia en el manejo y evolución de los pacientes infectados por *Nocardia* sp., ya que dadas sus características clínicas, morfológicas y de tinción son muy semejantes a la infección por *M. tuberculosis*, predominantemente cuando afecta las vías respiratorias bajas.

La experiencia y acuciosidad del microscopista es muy relevante, así como la sospecha clínica del padecimiento para poder hacer más énfasis en la búsqueda del agente causal. Es muy importante realizar cultivos bacteriológicos, también para *M. tuberculosis*, en medios específicos para lograr el aislamiento de ambos gérmenes o bien el agente causal etiológico.

El estudio también nos muestra cómo *Nocardia* sp. se comporta la mayoría de la veces como un germen oportunista, sobre todo en pacientes con inmunodepresión, como en enfermos con infección por VIH y diabetes mellitus tipo 2.

Debido a que la tuberculosis pulmonar es una de

la principales manifestaciones de la afectación por *M. tuberculosis*, de acuerdo con los resultados de este estudio y como está demostrado en la literatura médica, *Nocardia* sp. es un germen que por sus características de afinidad de tinción y manifestaciones clínicas predominantemente en zonas tropicales, en pacientes con enfermedades que producen inmunodeficiencia como la diabetes mellitus tipo 2, con infección por VIH y en enfermos con aparente falta de respuesta al manejo antituberculoso, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de forma obligatoria.^{7,8} El manejo con trimetoprim y sulfametoxazol en dosis terapéuticas es uno de los principales antibióticos en el manejo de la nocardiosis, desafortunadamente la resistencia a las sulfas es común en *N. farcinica* y *N. ostitidis caviarium*. La amikacina, el imipenem y las cefalosporinas de tercera generación, la minociclina, la amoxicilina con ácido clavulánico y la netilmicina son drogas con actividad *in vitro* en contra de un alto porcentaje de aislamientos de *Nocardia*.⁹⁻¹¹

Con estos resultados se determina que en el diagnóstico diferencial de tuberculosis pulmonar se debe de investigar nocardiosis y/o coinfección.

Referencias

1. Corti, M.E. y Fioti, M.F.V., "Nocardiosis: a review", *International Journal of Infectious Diseases* 1, vol. 7 (4), 2003.
2. Filice, G.A., "Nocardiosis", en Kasper, D. y Fauci A., *Harrison's infectious diseases, derived from Harrison's principles of internal medicine*, Mc Graw Hill Medical, 17ª ed., 2010, pp. 576-581.
3. Rojas Marín, C.E., Alva López, L.F., Falcón Solís, V., Sotelo Robledo, R. y Corrales Baeza, A., "Nocardiosis pulmonar: reporte de un caso y revisión de la literatura", *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, 2003, 16: 86-91.
4. Chapman, S.W. y Wilson, J.P., "Nocardiosis in transplant recipients", *Semin Respir Infect*, 1990, 5: 74-79.
5. Bhave, A.A., Thirunavukkarasu, K., Gottlieb, D.J. y Bradstock, K., "Disseminated nocardiosis in a bone marrow transplant recipient with chronic GVHD", *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23: 519-521.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud.
7. Martínez, R., Reyes, S. y Menéndez, R., "Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis", *Curr Opin Pulm Med*, 2008, 14 (3): 219-27.
8. Rasheed, M.U. y Belay, G., "Nocardiosis in HIV seropositive clinically suspected pulmonary tuberculosis patients", *Trop Doct*, 2008, 38 (1): 34-35.
9. Helal, Z.H., Khan, M.I., El-Din Ashour, M.S. y Eissa, S.A., "Detection and characterization of *Nocardia* from patients diagnosed as tuberculosis in Egypt", *Int J Biomed Sci*, 2008, 4 (3): 179-184.
10. Alnaum, H.M., Elhassan, M.M., Mustafa, F.Y. y Hamid, M.E., "Prevalence of *Nocardia* species among HIV-patients with suspected tuberculosis", *Trop Doct*, 2011, 41 (4): 224-226.
11. Saubolle, M.A. y Sussland, D., "Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience", *J Clin Microbiol*, 2003, 41 (10): 4497-4501.