

Nocardiosis diseminada: Reporte de un caso

Renán-Pérez José,* Falcón-Escobedo Reynaldo,** Matuk-Pérez Yamil,* Rodríguez-Leyva Ildefonso*

* Servicio de Neurología, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

** Anatomía Patológica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

INTRODUCCIÓN

Visión general de nocardiosis

La nocardiosis es una infección bacteriana causada por actinomicetos Gram positivos, aeróbicos correspondientes al género *Nocardia*, el cual tiene la capacidad de causar enfermedad supurativa localizada o sistémica. Es considerada una infección oportunista; sin embargo, aproximadamente 30% de los pacientes infectados son inmunocompetentes.¹ La bacteria fue

identificada por primera vez en 1888 por Edmond Nocard.² La nocardiosis tiene dos características principales: su capacidad para diseminarse a cualquier órgano (especialmente sistema nervioso central, SNC), y su tendencia a la recaída a pesar de un tratamiento apropiado. Puede causar invasión destructiva del parénquima pulmonar y cerebral que conducen a la formación de abscesos múltiples.³ *Nocardia spp.* aparece como filamentos delgados, ramificados, Gram positivos que parecen similares a las especies de *Actinomyces*, diferenciándose de éstas porque su me-

RESUMEN

La nocardiosis es una infección bacteriana que tiene la capacidad de causar enfermedad supurativa localizada o sistémica, con tropismo particular por el sistema nervioso central y parénquima pulmonar. Aparece como filamentos delgados, ramificados, gram-positivos que parecen similares a las especies de *Actinomyces*. Los factores de riesgo para adquirir nocardiosis son: terapia con glucocorticoides, tumores malignos, trasplante de órganos y células madre hematopoyéticas, así como infección por VIH. No hay signos clínicos patognomónicos, por lo que la clínica puede confundir al médico con infecciones bacterianas causadas por *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Mycobacterium spp.*, así como infecciones por hongos, parásitos y neoplasias malignas. El diagnóstico de nocardiosis requiere el aislamiento e identificación del organismo, a menudo requiriendo métodos invasivos. Las sulfonamidas son consideradas como el estándar de terapia, sin embargo, se han propuesto otros esquemas debido a tasa elevada de resistencia. En este trabajo se reporta un caso clínico de una paciente de 65 años de edad con antecedente de artritis reumatoide y tratamiento previo con anticuerpos monoclonales. La paciente desarrolló nocardiosis con enfermedad diseminada. Se describe el manejo inicial y el diagnóstico confirmado por biopsia e histopatología.

Palabras clave: *Nocardia*, nocardiosis diseminada, inmunosupresión, absceso cerebral, anticuerpos monoclonales, artritis reumatoide.

Disseminated Nocardiosis: A case report

ABSTRACT

*Nocardiosis is a bacterial infection that has the potential to cause localized or systemic suppurated disease, with particular tropism for central nervous system and lung parenchyma. It appears as thin branched, gram-positive filaments that look similar to *Actinomyces* species (spp.). Risk factors for acquiring nocardiosis are: glucocorticoid therapy, malignancies, immunosuppressive therapy, organ and hematopoietic stem cells transplantation, as well as HIV Infection. There are no pathognomonic clinical signs, so the clinical manifestations can easily be confused with bacterial infections caused by *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. and *Mycobacterium* spp., and fungal infections, parasites and malignant neoplasms. The diagnosis of nocardiosis requires isolation and identification of the microbial organism, often requiring invasive procedures. Sulfonamides are considered the standard therapy, but other schemes have been proposed due to the high resistance rate. This paper reports on a case of a 65-year-old woman with a history of rheumatoid arthritis treated with monoclonal antibodies. The patient developed disseminated Nocardiosis. Herein we describe the initial management and diagnosis reached by histopathology.*

Key words: *Nocardia*, disseminated nocardiosis, immunosuppression, cerebral abscess, monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis.

tabolismo es fundamentalmente aeróbico, así como por una resistencia a la decoloración por medios ácido-alcoholados. El género *Nocardia* incluye más de 50 especies y, por lo menos, 33 causan enfermedad en los seres humanos. La inmunidad celular es fundamental en la contención de la infección por *Nocardia spp.*, ya que estos actinomicetos poseen múltiples mecanismos para superar el sistema inmunológico. *Nocardia spp.* es ubicua, aislada del suelo, materia vegetal en descomposición y de medios acuáticos. Las formas sugeridas de adquisición son por inhalación, ingestión, y la inoculación directa a través de la piel, pero la vía más común de entrada es a través de la vía respiratoria.² Las especies de *Nocardia* más comunes que causan enfermedad son miembros del complejo *N. asteroides* (*N. asteroides sensu stricto*, *N. farcinica* y *N. nova*), con predominio de *N. asteroides sensu stricto*, donde destaca la identificación de *N. farcinica* como el más virulento. *N. brasiliensis* se ha asociado con la infección cutánea primaria. En México hay informes de *N. farcinica* como la cepa prevalente.⁴ Los principales factores de riesgo para adquirir nocardiosis son aquéllos que involucren deterioro de la inmunidad celular: terapia con glucocorticoides, tumores malignos, trasplante de órganos y células madre hematopoyéticas, así como infección por VIH. Se considera que involucra 0.7-3.0% de las infecciones en pacientes que reciben trasplantes de órganos, especialmente riñón, corazón e hígado.⁵ Los factores de riesgo descritos en pacientes con infección por *Nocardia* en orden de relevancia son altas dosis de prednisona, recuento bajo de linfocitos y alto de neutrófilos al momento de la infección.

En la patogénesis se ha descrito un trofismo alveolar y del SNC, con reportes que sugieren la existencia de receptores de superficie y ligandos bacteriales especiales en barrera hematoencefálica y en el epitelio alveolar,⁶ lo que explica de manera parcial el hecho de que la infección primaria sea principalmente a nivel pulmonar y/o del SNC. Así, el SNC está implicado en 44% de casos de nocardiosis diseminada (enfermedad diseminada: dos sitios no contiguos incluyendo o no infección pulmonar).⁷ No hay signos clínicos patognomónicos de nocardiosis, de hecho, las características clínicas pueden simular enfermedades infecciosas que son mucho más frecuentes (incluyendo infecciones bacterianas causadas por *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Mycobacterium spp.*, así como infecciones por hongos y parásitos) y trastornos no infecciosos (neoplasias malignas), sin embargo, se debe sospechar ante infección simultánea pulmonar, de SNC y cutánea. El diagnóstico de nocardiosis requiere el aislamiento e identificación del organismo a partir de un espécimen

clínico, pero es común la prolongación del intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo debido, en primer lugar a las características clínicas amplias, y en segundo lugar, a la dificultad inherente para obtener un cultivo positivo de *Nocardia*. El tiempo promedio desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico ha sido informado de 42 días a 12 meses.⁸ *Nocardia spp.* es una bacteria Gram positiva, y desarrolla tinción ácido-alcohol resistente y el diagnóstico presuntivo de nocardiosis se puede hacer si la tinción es parcialmente ácido-alcohol resistente, con bacilos ramificados y filamentosos, lo que puede llevar a diagnóstico equivocado con infección por micobacterias, siendo necesaria una modificación en la técnica de tinción (Kinyoun). Los cultivos de rutina tienen un bajo rendimiento (esputo, LCR, hemocultivos), pero con procedimientos invasivos se alcanza un rendimiento de 85 a 90% de cultivos positivos.⁹

El tratamiento para *Nocardia* es otro obstáculo en el abordaje terapéutico, en parte debido a la creciente resistencia a fármacos y las altas tasas de interrupción debido a reacciones adversas por farmacoterapia prolongada.¹⁰ Las sulfonamidas son consideradas como el estándar de terapia y lo han sido durante más de 50 años a pesar de la falta de datos comparativos controlados, basándose principalmente en los resultados de estudios retrospectivos en los que se registró una tendencia hacia el aumento de la supervivencia en la nocardiosis con el uso de regímenes que contienen sulfonamida. Todas las sulfonamidas parecen ser igualmente eficaces, en particular trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX), y se considera el fármaco de elección, proporcionándose por 12 meses, en contraste, existen algunas especies de *Nocardia* que son menos susceptibles o resistentes a este régimen (*N. farcinica*).^{11,12} El abordaje quirúrgico tiene un papel importante en la obtención de muestras apropiadas para el diagnóstico y tratamiento, y con frecuencia se requiere este enfoque en la neuronocardiosis, lo que logra una reducción del intervalo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico.¹²

REPORTE DE CASO

Se trata de una mujer de 65 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 de (18 años de diagnóstico, con manejo a base de sitagliptina, glibenclamida e insulina glargina), hipertensión arterial sistémica (15 años de diagnóstico, manejada con enalapril). Hace cinco años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar manejada con TAES por nueve meses, con baciloskopías de control negativas tras un año, sin sintomatología

posterior. Contaba además con el diagnóstico de artritis reumatoide (15 años de diagnóstico, manejada con prednisona 15 mg cada 24 h, así como rituximab 375 mg/m² semanalmente por cuatro semanas unos meses previos a su llegada a nuestro centro). Su última hospitalización fue diez días previos a su ingreso por meningitis bacteriana aguda, manejada por otro servicio, con tratamiento a base de ampicilina, ceftriaxona y vancomicina, a dosis habituales, dada de alta a los siete días de dicho diagnóstico con manejo en domicilio. Posterior a dos semanas de este egreso la paciente presentó cuadro de hiporexia, náusea, vómito, cefalea, eritema en región palmar y nodulaciones en cara tibial anterior y flictendas sobre base eritematosa, esta sintomatología acompañada de fiebre de 40 °C, acudió con un médico particular quien indicó aciclovir, oseltamivir y ceftriaxona a dosis no conocidas. Posterior a siete días de dicho tratamiento la paciente continuó sin mejoría y fluctuaciones del cuadro ya descrito, y volvió a presentar fiebre de 39 °C con náusea, cefalea, vómito, artralgias y somnolencia. Ingresó a esta unidad hospitalaria por otro servicio quien nos solicitó consulta. La encontramos con signos vitales estables pero con fiebre de más de 39 °C. A la exploración neurológica la encontramos despierta, con funcio-

nes cognitivas sin alteraciones, con atención conservada, lenguaje sin alteraciones y obedeciendo órdenes, nervios craneales sin alteraciones, con fuerza 5/5 en proximal y distal de miembros superiores e inferiores, así como reflejos de estiramiento muscular + + / + + + en miembros superiores e inferiores. Sensibilidad de tacto fino, temperatura, vibración y propiocepción sin alteraciones; con dismetría de miembros derechos (inferior y superior), izquierdos con metría conservada, pero con disdiadiocinesia, así como nistagmo horizontal a la derecha; con signos meníngeos presentes, y atávicos ausentes. Realizamos punción lumbar, la cual reportó un aspecto turbio, con proteínas de 575 mg/dL, pleocitosis con leucocitos de 5,760 cel/mm³, polimorfonucleares 92%, mononucleares 8%, glucosa 98 mg/dL, tinta china y coaglutinaciones negativas. Se decidió iniciar tratamiento con vancomicina 2 g IV cada 12 h, ceftriaxona 2 g IV cada 12 h, ampicilina 2 g IV cada 4 h. Se nos reportó posterior a una semana de tratamiento una tinción de Ziehl-Neelsen positiva para microorganismos en el líquido cefalorraquídeo, por lo que se decidió iniciar tratamiento con antifímicos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol) en fase intensiva. Se realizó imagen por resonancia magnética, la cual en secuencias ponderadas en T1 mostró lesio-

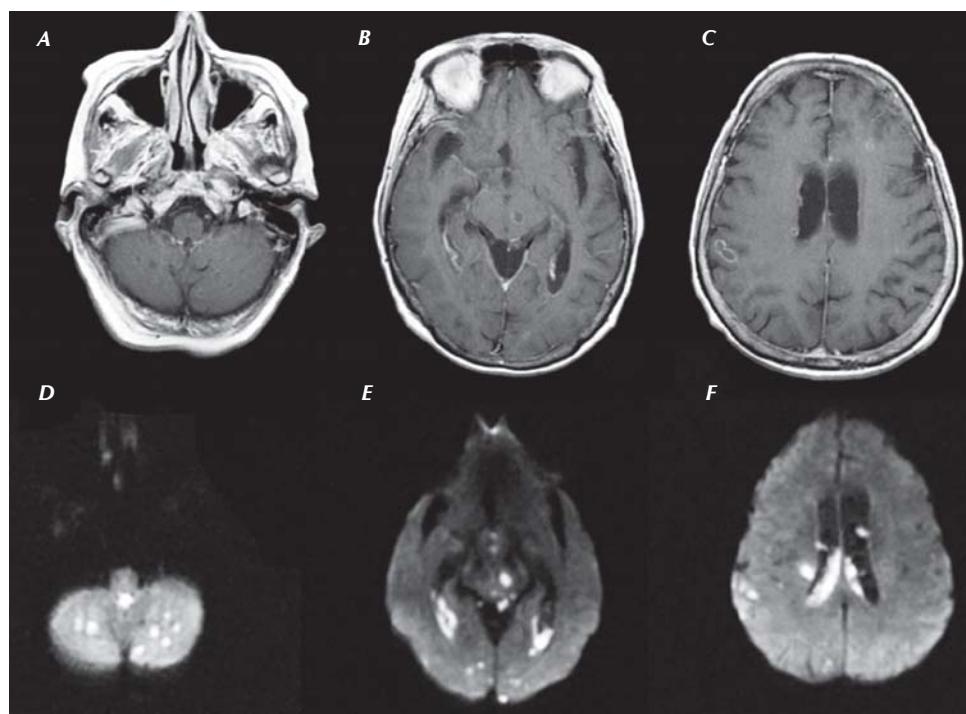


Figura 1. Imagen por resonancia magnética de encéfalo en corte axial ponderada en T1 (1.5 T) con gadolinio (A-C). Imagen por resonancia magnética de encéfalo en corte axial con técnica de difusión (1.5 T) (D-F).

nes hipointensas nodulares que captaban contraste con patrón en anillo (*Figura 1*), y otras evidentes en la secuencia de difusión en cerebelo, mesencéfalo y parénquima periventricular (*Figura 2*). Solicitamos evaluación por neurocirugía para la realización de biopsia cerebral, así como al Servicio de Dermatología para abordaje de las lesiones ya comentadas, que realizó biopsia de piel. Mediante neuroendoscopia con ventriculostomía se realizó biopsia de lesiones periventriculares y aracnoideas, y se enviaron al Servicio de Patología para su estudio en conjunto con una biopsia de tejido epidérmico, que reportó bacilos ácido-alcohol resistentes, filamentosos y ramificados visualizados por tinciones de Ziehl-Neelsen y más evidentes mediante tinción Grocott en parénquima cerebral y aracnoides (*Figura 3*). El material obtenido mediante biopsia de las lesiones de SNC reportó desarrollo de bacilos Gram positivos ramificados compatibles con *Nocardia*, ante lo cual se agregó a tratamiento con TMP-SMX; sin embargo, la paciente presentó dos días después choque séptico refractario a tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, posteriormente presentó asistolia que no respondió a maniobras de reanimación y falleció.

DISCUSIÓN

La importancia de este caso radica en que se trata de un paciente con inmunosupresión multifactorial

(como muchos vistos en salas de hospitalización), con diagnóstico difícil por el bajo índice de sospecha de este germen en nuestro medio, así como por errores de tratamiento debido a antecedentes infecciosos (tuberculosis pulmonar). La literatura actual refiere que el método diagnóstico que más ayuda al diagnóstico correcto y que es capaz de reducir el intervalo de inicio de los síntomas al diagnóstico es mediante el estudio directo de muestra de tejido afectado,^{13,14} en este caso de acceso difícil, para lo cual se requirió de biopsia cerebral. Por otra parte es importante el hecho del que la paciente respondió de manera parcial al tratamiento inicial con recaída y agravamiento de los síntomas, lo cual también es característico de *N. asteroides*.

Éste constituye un ejemplo de las posibilidades diagnósticas a considerar ante un paciente con abscesos cerebrales múltiples y afección concomitante en sistema tegumentario, lo cual ocurre en 40% de los casos de infección por *Nocardia*. El diagnóstico diferencial de los agentes etiológicos es extenso y es de igual importancia considerar entidades que originan afección clínica similar como *Mycobacterium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, zygomycosis, toxoplasmosis, y en ocasiones también cisticercosis. El diagnóstico clínico y manejo adecuado requieren de un equipo multidisciplinario, que depende de la comunicación efectiva entre múltiples áreas médicas.^{13,14}

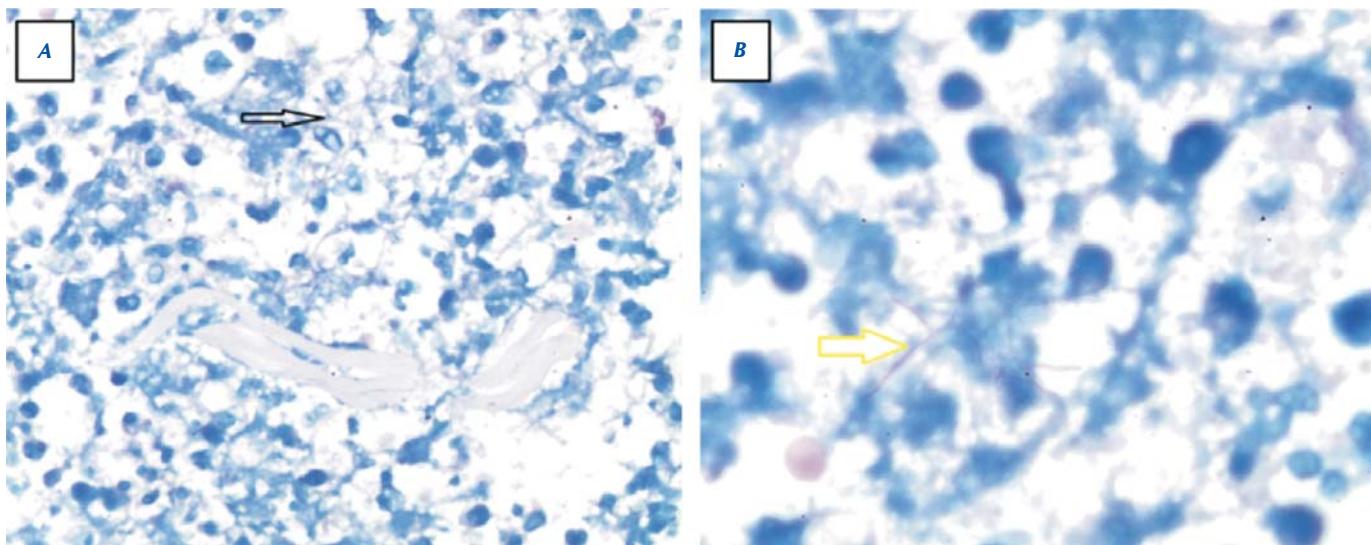


Figura 2. Espécimen de tejido cerebral, tinción de Ziehl-Neelsen. Se observan formas bacilares, delgadas y filamentosas (40x, flecha) (A). Espécimen de tejido cerebral de figura anterior a mayor aumento (100x, flecha amarilla) (B).

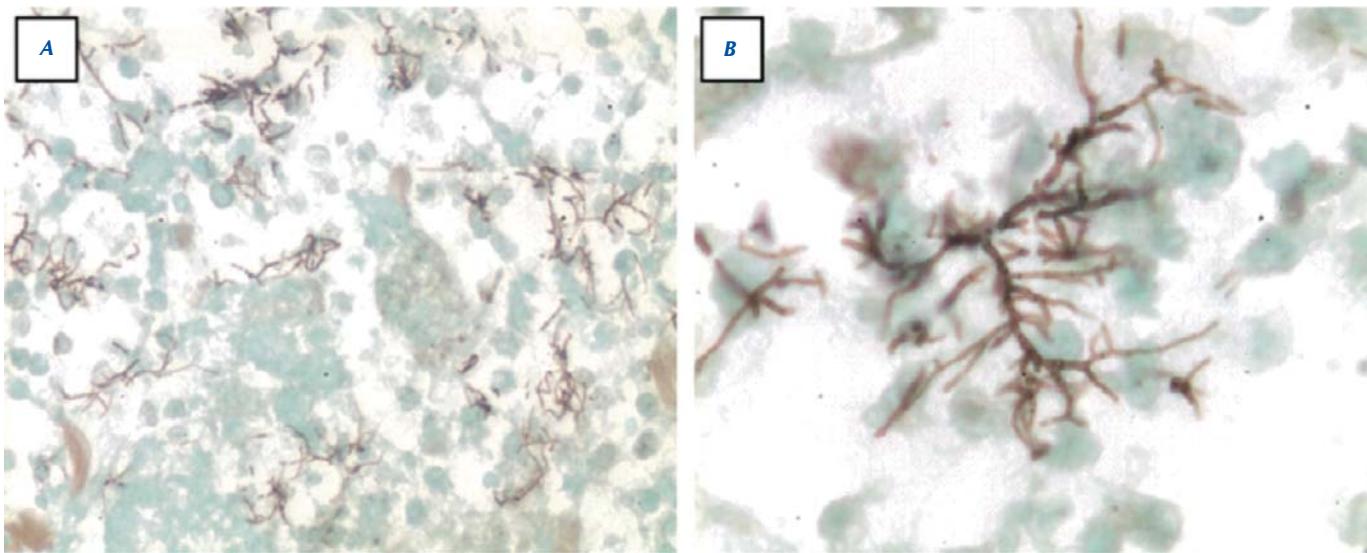


Figura 3. Espécimen de tejido cerebral con tinción de Grocott 40x (**A**) y 100x (**B**). Se observan múltiples formas bacilares, delgadas y filamentosas.

REFERENCIAS

1. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States 1972-1974. *J Infect Dis* 1976; 134: 286.
2. Nocard E. Note sur la maladie des bœufs de la Guadeloupe: Connue sous le nom de farcin. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1888; 2: 293-307.
3. Hamal, P. Primary pulmonary nocardiosis: case report. *Thorax* 1974; 29: 382-6.
4. Sánchez-Herrera K, Couleb A, Mounieeb D, Ramírez-Durán N, Uzcategui de Morillod M, Serrano JA, Bergeron E, et al. Phenotypic and genotypic evaluation of 18 Nocardia isolates from human clinical samples in Mexico. *Journal de Mycologie Médicale* 2012; 22: 1-7.
5. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, Kwak EJ, Paterson DL. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1307-14.
6. Blaine B. Differential Binding of Nocardia asteroides in the Murine Lung and Brain Suggests Multiple Ligands on the Nocardial Surface. *Infect Immun* 1996; 64: 4859-62.
7. Lerner PL. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 891.
8. Martínez TR, Menéndez VR, Reyes CS, Santos DM, Vallés TJM, Modesto AM, Gobernado SM. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007; 12: 394-400.
9. Palmer DL, Harvey RL, Wheeler JK. Diagnostic and therapeutic considerations in Nocardia asteroides infection. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 391-401.
10. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 300-13.
11. Moeller MB, Gallis HA. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for Nocardia infections. *Arch Intern Med* 1983; 143: 711-8.
12. Corti M, Villafañe MF, Yampolsky C, Bianchi M, Negroni R, Costa N. Nocardia Brain Abscess Due to Nocardia asteroides sensu stricto type VI Successfully treated With Antibiotics Alone in an AIDS Patient. *Infect Dis Clin Pract (Baltimore)* 2008; 16: 338-41.
13. Fleetwood IG, Embil JM, Ross IB. Nocardia asteroides Cerebral Abscess in Immunocompetent Hosts: Report of Three Cases and Review of Surgical Recommendations. *Surg Neurol* 2000; 53: 605-10.
14. Saifdar N, Abad CL, Kaul DR, Saint S. Clinical problem-solving. Skin deep. *New Engl J Med* 2012; 366: 1336-40.



Correspondencia: Dr. Ildefonso Rodríguez-Leyva.

Av. Venustiano Carranza No. 2395, SLP, SLP.

Tel.: 01 (444)304-3016. Fax: (444) 813-5620.

Correo electrónico: ilrole@yahoo.com.mx

Artículo recibido: Mayo 8, 2012.

Artículo aceptado: Septiembre 11, 2012.