

CASO CLÍNICO

NOCARDIOSIS DISEMINADA: REPORTE DE CASO

DISEMINATED NOCARDIOSIS: A CASE REPORT

Chan Chen, Wueng¹; Cubero Mata, Alberto² y Rodríguez Sánchez, Saúl³

¹Hospital Maximiliano Peralta Jiménez, Caja Costarricense de Seguro Social, Cartago, Costa Rica. ORCID ID: orcid.org/https://0000-0002-9818-2142. Correo: weng-11@hotmail.com

²Hospital Maximiliano Peralta Jiménez, Caja Costarricense de Seguro Social, Cartago, Costa Rica. ORCID ID: orcid.org/https://0000-0003-0023-2154. Correo: acubero@ice.co.cr

³Hospital Maximiliano Peralta Jiménez, Caja Costarricense de Seguro Social, Cartago, Costa Rica. ORCID ID: orcid.org/https://0000-0003-3117-0304. Correo: saulmauri@gmail.com

Resumen La nocardiosis es una infección poco frecuente causada por bacterias del género *Nocardia*, gérmenes saprófitos de distribución mundial, su transmisión se da por inhalación o inoculación directa. La presentación pulmonar y la diseminada afectan predominantemente a pacientes inmunocomprometidos. Dado que la infección es infrecuente, se debe de tener un alto índice de sospecha para su diagnóstico. El diagnóstico definitivo se realiza mediante técnicas moleculares. El presente artículo describe el caso de un paciente joven, sin antecedentes personales, con historia de lesión cutánea y uso agudo de esteroides, que rápidamente desarrolla infiltrados pulmonares bilaterales y cae en insuficiencia respiratoria aguda, ameritando manejo en la unidad de cuidados intensivos. Tanto en el cultivo de esputo y de lesión cutánea se observaron estructuras filamentosas sugerentes de *Nocardia*, por lo que recibió tratamiento con meropenem y linezolid intravenosos con una excelente respuesta clínica. El paciente se logró egresar y se aprobó el uso de linezolid oral para completar tratamiento a nivel domiciliario.

Palabras clave: nocardiosis, inmunosupresión, linezolid. Fuente: MeSH.

Recibido: 12 Febrero 2020. Aceptado: 22 Marzo 2020. Publicado: 28 Abril 2020.

Abstract: Nocardiosis is a rare infection caused by bacteria of the genus *Nocardia*, saprophytic germs of worldwide distribution, the transmission is by inhalation or direct inoculation. Pulmonary and disseminated presentation predominantly affects immunocompromised patients. Since the infection is uncommon, a high index of suspicion should be taken for its diagnosis. The definitive diagnosis is made by molecular techniques. This article describes the case of a young patient, with no remarkable personal history, with a history of skin lesion and acute steroid use, which rapidly develops bilateral pulmonary infiltrates and falls into acute respiratory failure, meriting management in the intensive care unit. Both filamentous structures suggestive of *Nocardia* were observed in the sputum and skin lesion culture, he received treatment with intravenous meropenem and linezolid with an excellent clinical response. The patient was able to be discharged and the use of oral linezolid was approved to complete treatment at home.

Key words: nocardiosis, immunosuppression, linezolid. Source: MeSH.

INTRODUCCIÓN

La nocardiosis es la infección generada por bacterias del género *Nocardia*, actinomicetos saprófitos, dichos microorganismos son comunes en todo el mundo, habitan en el suelo donde contribuyen, junto con otros microorganismos, con la degradación de la materia orgánica. La nocardiosis en seres humanos se relaciona con diferentes especies de esta bacteria, se adquiere principalmente mediante inhalación directa o inoculación. La mayor parte de los casos de enfermedad pulmonar o diseminada afectan a personas con alteraciones en el sistema inmunitario (1, 5).

La detección y el análisis de esta bacteria no hubiera sido posible dentro del campo médico sin la introducción de técnicas moleculares a finales del siglo XX, que hicieron posible el reconocimiento definitivo de diversas especies bacterianas mediante la secuenciación genética del rARN de la subunidad 16S, entre ellas la bacteria *Nocardia* (1, 2, 3, 11).

Ahora bien, con relación al tratamiento, el fármaco elegido en primera instancia es trimetoprim-sulfametoxazol. En casos severos, se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos en combinación con aminoglucósidos. Por su parte, linezolid es un medicamento que posee un amplio espectro y,

además, un mecanismo de acción distinto a los antibióticos anteriormente mencionados, esto lo establece como una opción terapéutica en casos resistentes (5, 6).

MATERIALES Y MÉTODOS

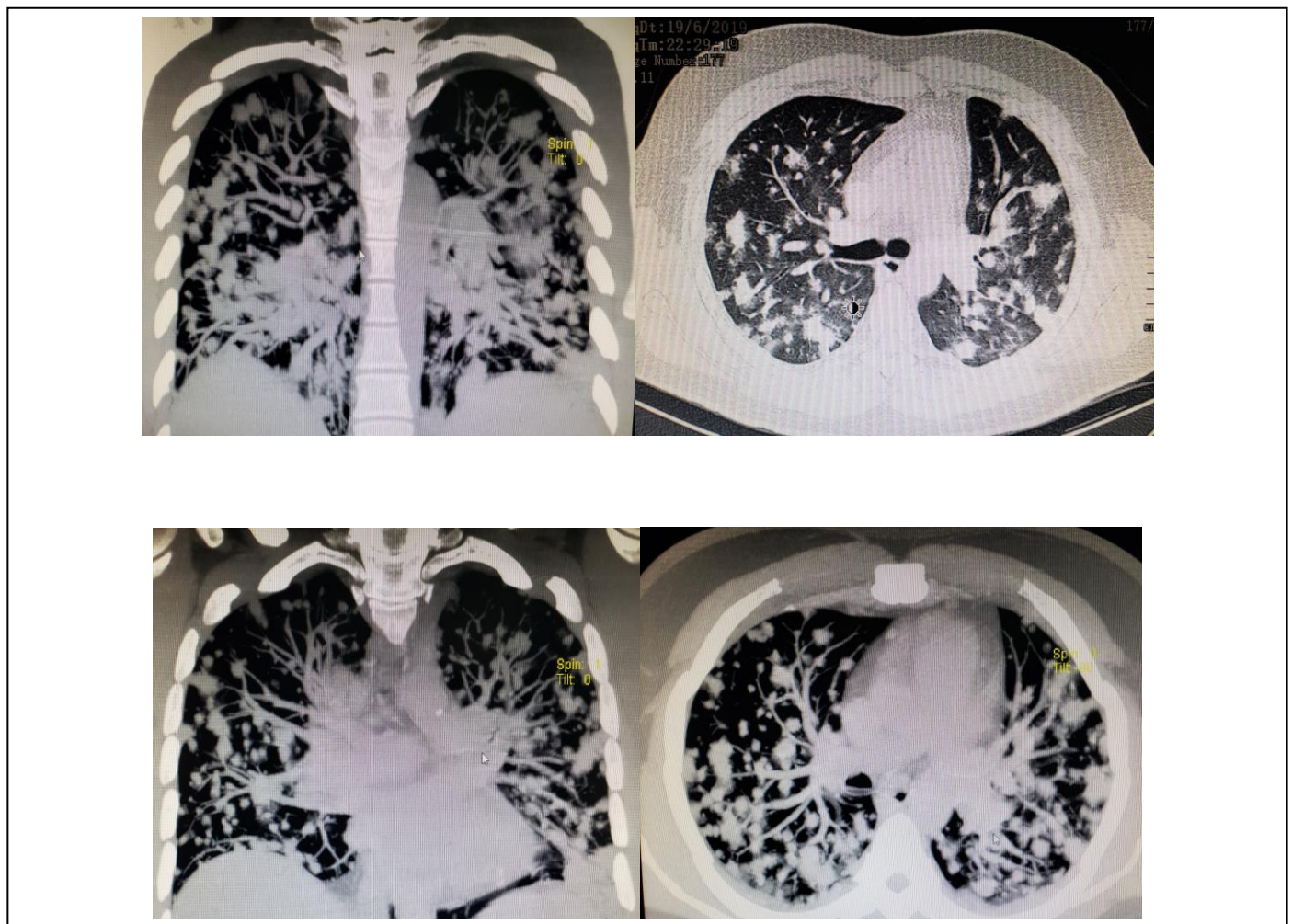
El reporte de caso respetó las normas de la declaración de Helsinki, asimismo, el paciente accedió a dar su consentimiento por escrito para la publicación de este estudio. Se autorizó la publicación mediante el oficio AB-1697-2020 de la Caja Costarricense de Seguro Social. Por su parte, no se identificó la especie de *Nocardia*.

CASO CLÍNICO

Se presentó el caso de un masculino de 31 años, sin antecedentes personales patológicos, alérgico a las sulfas, con antecedente de cirugía de peroné y tobillo izquierdo hace 12 años por fractura traumática. Además, con historia de haber iniciado hace 1 mes con dolor y aumento de volumen en dicho tobillo sin asociar trauma, con alivio parcial por ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), además, utilizó esteroides intramusculares por 15 días (dexametasona). Posteriormente, presentó una zona de ulceración en cara anterior de la tibia. Tenía el antecedente de rasurado en piernas, además de contacto con aguas termales previo a la presentación de los síntomas.



Figura No. 1. Tomografía computarizada de tórax que muestra infiltrados alveolares densos bilaterales en un paciente con nocardiosis diseminada.



Asimismo, ante la persistencia del dolor consultó el servicio de emergencias del Hospital Maximiliano Peralta, en donde se decidió hospitalizar.

Ahora bien, al segundo día de estancia hospitalaria comenzó a tener tos productiva, la radiografía de tórax mostró infiltrados difusos bilaterales, se catalogó como una neumonía de focos múltiples (ver figura No. 1). Se inició una cobertura con vancomicina por sospecha de infección por cocos gram positivos, sin embargo, el paciente progresó rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda que

requirió intubación y ventilación mecánica asistidas. Fue trasladado a la unidad de terapia intensiva.

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LOS LABORATORIOS:

- Hemograma:
 Leucocitos: 25510 células/ μ L, predominio polimorfonuclear
 Hemoglobina: 14.8 g/dl
 Plaquetas: 220000 / μ L

- Velocidad de eritrosedimentación: 14 mm/h.
- Proteína C reactiva: 32 mg/dl
- Serología por HIV: no reactiva
- Inmunofluorescencia viral por Influenza: negativa.
- Tinción de Ziehl-Neelsen en esputo: negativo.
- Cultivo de esputo: negativo por piógenos.
- Hemocultivos: # 2 negativos por piógenos.
- Cultivo de secreción de úlcera pretibial: se observaron bacterias filamentosas semejantes a *Nocardia* sp.

Los parámetros iniciales de gases arteriales fueron:

- pH: 7.12
- pCO₂: 76 mmHg
- HCO₃⁻: 20 mmol/L
- PaO₂/FiO₂: <200

Se realizó una tomografía de tórax, la cual mostró infiltrados densos bilaterales difusos (ver figura No. 1). Tomando en cuenta los hallazgos clínicos, ventilatorios y radiológicos, esta condición fue catalogada como síndrome de distrés respiratorio agudo, la cual ameritó soporte ventilatorio extracorpóreo. Además, requirió múltiples transfusiones debido a episodios de sangrado asociados con la terapia.

Tanto en el esputo como en muestra de la úlcera pretibial se identificaron estructuras ramificadas, positivas al gram (ver figura No. 2).

El paciente completó 14 días con meropenem y linezolid intravenosos (IV) con excelente evolución, se egresó con traslape a terapia oral con linezolid (600 mg cada 12 horas a completar 6 meses de tratamiento). Finalmente, se le citó al mes en consulta externa con adecuada evolución clínica y buena tolerancia a linezolid.

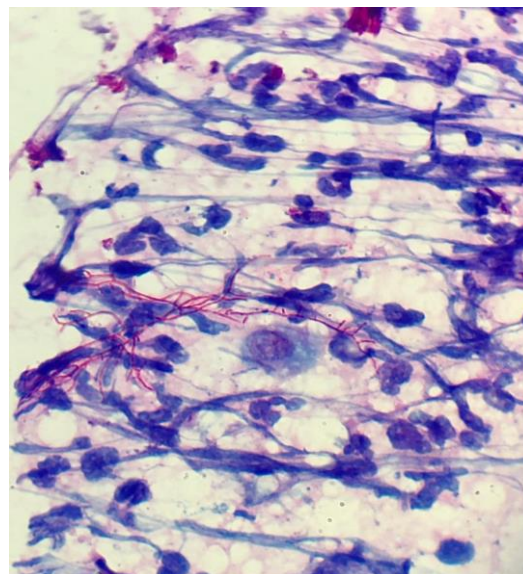


Figura No. 2. Estructuras filamentosas gram positivas en una muestra de esputo. Cortesía del laboratorio del Hospital Maximiliano Peralta.

DISCUSIÓN

La nocardiosis es una infección causada por patógenos aerobios, gram positivos, filamentosos, de lento crecimiento (ver figura No. 2), los cuales se encuentran ampliamente distribuidos por el ambiente; por lo general: en el suelo, materia orgánica, agua dulce y salada (1, 4, 5).

Existen al menos 30 especies distintas de *Nocardia*, de dichas especies hay 13 de ellas que son las causantes de la infección en los seres humanos. Existe un consenso sobre la predominancia de la *Nocardia asteroides* como principal causante de infecciones; aunque otras especies relevantes son: *Nocardia nova*, *Nocardia farcinica*, *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia otitidiscaviarum* (4).

Las especies de *Nocardia* son, por lo general, oportunistas y las infecciones ocurren más frecuentemente en pacientes con alguna condición de inmunocompromiso. Las condiciones y las terapias asociadas incluyen: trasplante, malignidad, diabetes mellitus, alcoholismo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), uso crónico de esteroides (6).

Como se mencionó con anterioridad, la infección en humanos es producida, principalmente, por inhalación directa o inoculación **(5)**. La forma de adquisición de este agente infeccioso en este caso ocurrió a través de inoculación.

La neumonía es la manifestación clínica más frecuente, esta suele ser subaguda, aunque en inmunocomprometidos resulta ser más aguda, se asocia tos importante, fiebre y malestar general. Los patrones radiológicos son variables, en este sentido, se pueden encontrar desde nódulos solitarios y cavitaciones hasta infiltrados densos, que obligan al personal médico a proceder con un descarte de otras patologías infecciosas y neoplásicas.

La enfermedad extrapulmonar se presenta en el 50% de los casos y el sitio más frecuente está localizado en el encéfalo. En este caso, tanto la tomografía como la evolución neurológica excluyeron esta complicación. Otros sitios de afectación incluyen: la piel, estructuras de sostén, riñones, hueso, ojos; aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado **(1)**.

Ahora bien, por una parte, la infección cutánea puede manifestarse como: celulitis, síndrome linfocutáneo o actinomicetoma. La celulitis suele comenzar entre 1-3 semanas después de que aparezca una lesión cutánea; con frecuencia una herida contaminada con tierra. La diseminación es inusual, *N. brasiliensis* es el germen habitual **(1)**. Por otra parte, la infección sistémica o diseminada se diagnostica cuando se encuentran comprometidos dos o más órganos **(9, 10)**. Este caso califica como nocardiosis diseminada, cuyo sitio primario de infección fue la piel con una posterior diseminación a nivel pulmonar.

Dado que la infección por *Nocardia* es infrecuente, muchas veces representa un reto diagnóstico para el personal clínico. El primer paso para el diagnóstico de la nocardiosis es la observación del esputo; muestras de colecciones o líquido cefalorraquídeo, en las cuales se buscan estructuras filamentosas positivas al gram y

ramificadas. En cultivos, la *Nocardia* crece con lentitud, requiere de hasta 2-4 semanas.

La identificación definitiva de estos microorganismos se realiza con técnicas moleculares a través de la secuenciación genética del rARN de la subunidad 16S. En la última década, la técnica MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization/Time-Of-Flight) muestra resultados similares en la identificación de este germen. A pesar de ello, su utilización es limitada en países de bajos recursos, por lo que el tratamiento de la nocardiosis muchas veces se instaura sin conocer de forma definitiva la especie o los resultados de la sensibilidad antimicrobiana **(1, 8, 9)**.

En cuanto al tratamiento, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el fármaco de elección. Las tasas de sensibilidad varían ampliamente; no obstante, la respuesta clínica al tratamiento adecuado en general es satisfactoria **(1, 5)**.

La experiencia con otros fármacos orales es limitada, ejemplos de ello son: la minociclina, la amoxicilina en combinación con ácido clavulánico y quinolonas. Dichos fármacos tienen el inconveniente de que no poseen actividad contra todas las especies de *Nocardia* **(1, 6)**.

En los textos académicos consultados se menciona el uso de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos combinados con amikacina en casos severos. A pesar de ello, existe la necesidad de encontrar nuevas opciones terapéuticas dado el aumento de la resistencia a las sulfas y la alta incidencia de reacciones adversas **(4)**.

Linezolid posee un amplio espectro *in vitro* e *in vivo* de actividad contra bacterias gram positivas y se encuentra disponible tanto vía oral (VO) como vía intravenosa (IV). Previene la formación del complejo de iniciación 70S, el cual es esencial para la traducción bacteriana. Este mecanismo de acción lo hace diferente a otros antimicrobianos, por lo que no se ha reportado resistencia cruzada

(1, 6).

La nocardiosis en sistema nervioso central se asocia con alta morbimortalidad. Reportes recientes describen la excelente penetración de linezolid en el líquido cefalorraquídeo luego de su administración IV cada 12 horas (10).

Moylett EH, et al, reportaron los primeros 6 casos de nocardiosis tratados exitosamente con linezolid. La duración del tratamiento va de 2-12 meses según la presencia de inmunosupresión y el sitio afectado (6).

En el caso que se reporta en el presente trabajo investigativo, el paciente es alérgico a las sulfas, además, su presentación clínica fue severa, por lo que se inició tratamiento combinado con meropenem y linezolid IV, cumplió 14 días con una excelente respuesta clínica. Se aprobó el traslape a linezolid VO lo cual facilitó el manejo ambulatorio del paciente. Dado lo anterior, linezolid parece ser una alternativa para el tratamiento de infecciones por *Nocardia* con fallo a TMP-SMX, cuando este esté contraindicado o en caso de que se requiera un segundo fármaco (6).

CONCLUSIONES

La nocardiosis es una infección poco frecuente. El caso descrito en este trabajo corresponde a una nocardiosis diseminada en un paciente con inmunosupresión farmacológica.

El diagnóstico de la enfermedad precisa de una alta sospecha clínica, en este caso, se lograron identificar tanto en el frotis de secreción bronquial como en el frotis de la úlcera las estructuras filamentosas de *Nocardia*.

Las terapias que se implementaron en este paciente con linezolid en sus presentaciones tanto la oral como la intravenosa resultaron exitosas.

AGRADECIMIENTOS

De parte del equipo investigativo se agradece al equipo del laboratorio clínico y al equipo de terapia intensiva del Hospital Maximiliano Peralta

(Costa Rica) por su contribución con esta publicación.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada en su totalidad con los fondos de los investigadores, no hubo contribución económica por parte de alguna institución o ente en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Filice GA. Nocardiosis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. 18ª edición. D.F. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V; 2012. p. 1322-1326.
2. Cloud JL, Conville PS, Croft A, Harmsen D, Witebsky FG, Carroll KC. Evaluation of partial 16S ribosomal DNA sequencing for identification of nocardia species by using the microSeq 500 system with an expanded database. J Clin Microbiol. 2004 Feb; 42(2): 578-584.
3. Chun J, Goodfellow M. A phylogenetic analysis of the genus *Nocardia* with 16S rRNA gene sequences. Int J Syst Bacteriol. 1995 Apr; 45(2): 240-245.
4. Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. Ann Pharmacother. 2007 Oct; 41(10): 1694-1699.
5. Yang M, Xu M, Wei W, Gao H, Zhang X, Zhao H, et al. Clinical findings of 40 patients with nocardiosis: A retrospective analysis in a tertiary hospital. Exp Ther Med. 2014 May 14; 8(1): 25-30.
6. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. Clin Infect Dis. 2003 Feb 1; 36(3): 313-318.
7. Maqueda MG, Malieni DF, Torre AC, Galimberti R. Nocardiosis cutánea y sus formas clínicas. Dermatol Argent. 2010; 16(3): 195-198.
8. Corti ME, Villafañe-Fiotti MF. Nocardiosis: a review. Int J Infect Dis. 2003 Dec; 7(4): 243-248.
9. Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, Miceli MH. Manifestations and outcomes of nocardia infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. Medicine (Baltimore). 2018 Oct; 97(40): 1-6.



10. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Apr; 46(3), 936-937.
11. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, pitfalls. *J Clin Microbiol.* 2007 Sep; 45(9): 2761-2764.

CORRESPONDENCIA

Chan Chen, Wueng
weng-11@hotmail.com

**Para publicar en esta
Revista visite:
[https://revistas.ucr.ac.cr/index.
php/medica](https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica)**

