

## CASO CLÍNICO Hospital Universitari i Politènic La Fe

Yolanda Torres García, médico residente de Medicina Interna; José Lacruz Rodrigo, médico adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas Marta Montero Alonso, médico adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas; Ana Gil-Brusola, médico adjunto del Servicio de Microbiología y Parasitología

### Resolución caso

En nuestro paciente, la ecografía cervical mostró ocupación del espesor del músculo esternocleidomastoideo por una masa de 72 mm x 2,46 mm que planteaba diagnóstico diferencial entre un hematoma y un absceso. La broncoscopia mostró datos de infiltración mucosa grado II (engrosamiento de pliegues, eritema, superficie mucosa irregular). Se tomó muestra para estudio anatomopatológico y microbiológico. En su evolución, se mostró la tumoración de miembro superior izquierdo con un área celulítica y cada vez más fluctuante, se solicitó la práctica de un drenaje y toma de muestras para estudios microbiológicos (bacteriológico, incluyendo mención de tinciones y/o cultivos para *Nocardia* spp., micobacterias y hongos).

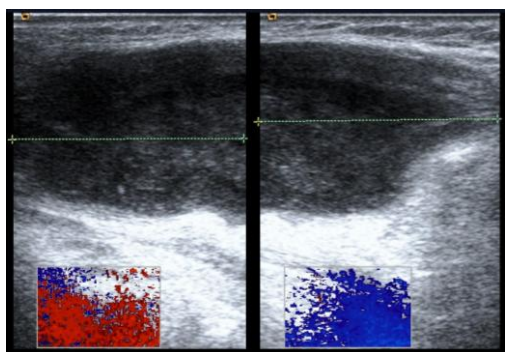


Imagen 1, 2. Ecografía cervical.

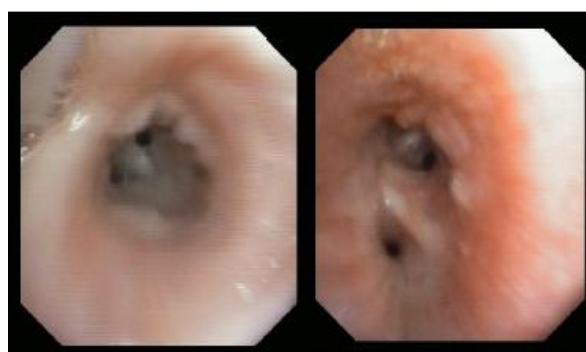


Imagen 3, 4. Broncoscopia.

En este paciente trasplantado renal, con diagnóstico de silicosis, que recibía tratamiento inmunosupresor y que presentaba clínica respiratoria sugestiva de proceso infeccioso y con una tumoración en miembro superior izquierdo se planteó que los signos y síntomas observados se debieran a un mismo proceso clínico (que podría tratarse de una enfermedad infecciosa unificadora) o bien que se tratara de dos procesos no relacionados en su etiología.

Por una parte, en cuanto a la lesión pulmonar se sospechó que pudiera tener un origen infeccioso (por bacterias habituales -*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*-, por bacterias atípicas -*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothyla pneumoniae*, *Legionella pneumophila*-, micobacterias tanto típicas como atípicas, *Rhodococcus equii*, *Nocardia* spp o fúngica - *Aspergillus* spp., zigomicetos, hongos dematiáceos, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp - o bien neoplásico, y menos probablemente que fuera tóxica o autoinmune.

Con mayor peso, cobraba relevancia la sospecha del origen bacteriano (sobre todo, de bacterias altas, micobacterias, *Nocardia* spp, *Rhodococcus equii* u hongos). El origen vírico (CMV, VHS, VVZ, Influenza, Parainfluenza, VRS, Adenovirus, SARS) o por parásitos (*Toxoplasma gondii*, geohelminintos con migración intraorgánica) aunque dentro del diagnóstico diferencial, no cobraba la misma importancia inicial como causa etiológica.

En cuanto a la lesión cutánea, podría deberse a una causa independiente, o ser la extensión de un proceso (con foco de origen infeccioso, donde probablemente los microorganismos más frecuentemente aislados podrían ser bacterias - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus grupo viridans*,

enterobacterias, bacterias anaerobias, *Pseudomonas aeruginosa*- micobacterias (típicas o atípicas), *Nocardia* spp., actinomicetales, hongos (*Aspergillus*, *Fusarium* o *Scedosporium*) o tumoral, principalmente como metástasis.

Así, el primer dato microbiológico que se obtuvo se recibió en el cultivo de la muestra del absceso del miembro superior izquierdo, donde se observó el crecimiento de un bacilo grampositivo ramificado en la tinción de gram, con características tintoriales de bacilo arborescente y en ovillo parcialmente ácido-alcohol resistente en la tinción modificada de Ziehl de aspecto nocardioforme.

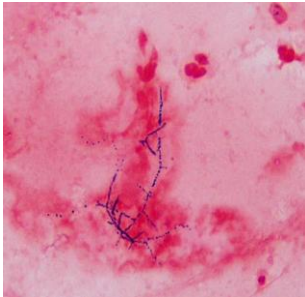


Imagen 5. Tinción gram.

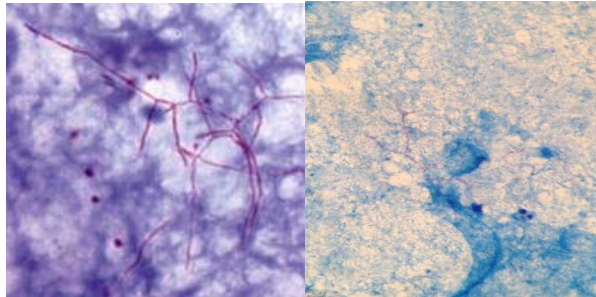
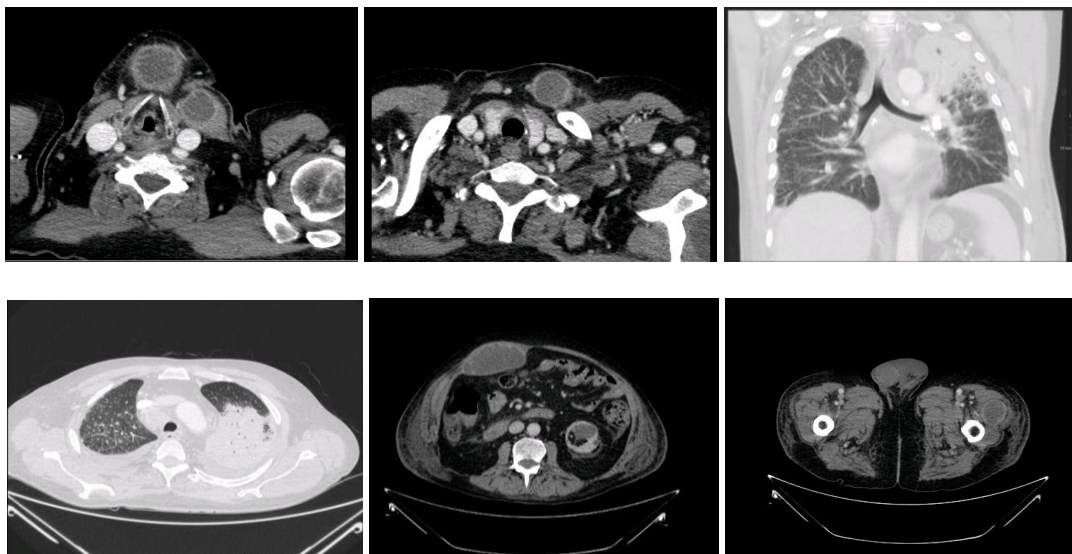


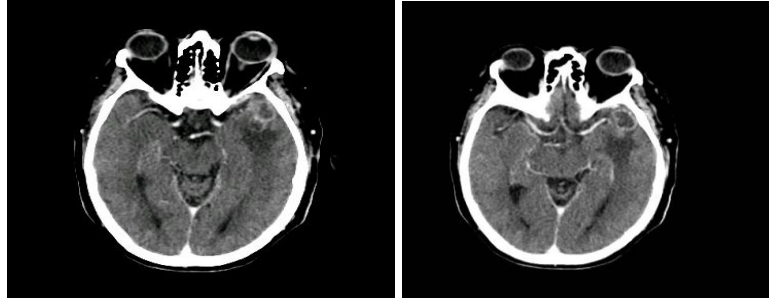
Imagen 6, 7. Ziehl modificado.

Se cambió el esquema antimicrobiano inicial por una combinación de imipenem (500 mg/ 8 horas iv), amikacina (250 mg/12 horas iv), y sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol) a dosis de 800 mg/160 mg cada 12 horas iv.

Con estos resultados, se contactó con la Unidad de Enfermedades Infecciosas y se solicitó estudio de TC cervical-torácico-abdominal-pélvico y craneal. La TC cervical-torácica-abdominal-pélvica informaba de una consolidación pulmonar en segmento apicoposterior de LSI que había mostrado un aumento de tamaño respecto a TC previo, además de múltiples adenopatías hiliares izquierdas y mediastínicas necrosadas respecto al estudio previo (las adenopatías podían relacionarse con la silicosis). Existían múltiples colecciones abscesificadas en el espacio submentoniano, músculo esternocleidomastoideo izquierdo, raíz del miembro superior izquierdo, pared abdominal y raíz de miembro inferior izquierdo. Se observó derrame pleural bilateral y edema generalizado del tejido celular subcutáneo y de los planos intermusculares. Se amplió estudio con TC craneal presentando dos lesiones cerebrales ocupantes de espacio (curiosamente asintomáticas neurológicamente) con captación en anillo, en lóbulo temporal izquierdo, rodeadas de importante edema vasogénico, que sugerían abscesos cerebrales.



Imágenes 8-13. TC cervical-torácico-abdominal-pélvico.



Imágenes 14-15. TC craneal

Se realizó cambio de amikacina por linezolid, a dosis de 600 mg/12 horas iv para lograr una mejor penetración de antimicrobianos a través de la barrera hematoencefálica. No se obtuvieron otros hallazgos de interés de las exploraciones solicitadas. No existió ningún hemocultivo con aislamiento microbiológico. Durante el ingreso, la función renal se deterioró y el tratamiento inmunosupresor fue retirado para favorecer el control de la infección.

En el esputo (donde igualmente y desde el inicio se había pedido estudio para *Nocardia* spp) se observaron las mismas formas descritas en el absceso.

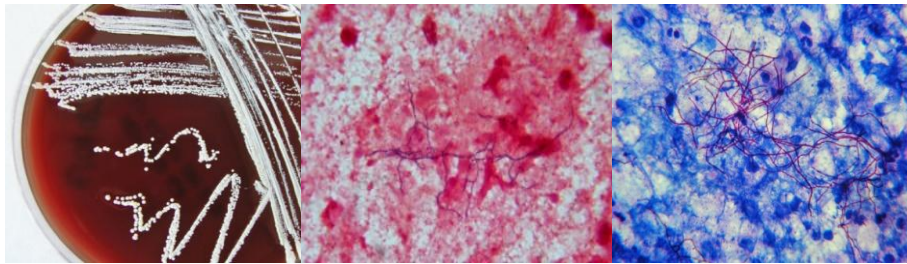


Imagen 16. Agar sangre.

Imagen 17. Tinción gran.

Imagen 18. Ziehl modificado.

El microorganismo (tanto el procedente del esputo como del absceso de miembro superior izquierdo) en medios de cultivo adecuados, fue identificado como *Nocardia cyriacigeorgica* con técnicas de amplificación y secuenciación genómica.

ESPUTO		
* <i>Nocardia cyriacigeorgica</i>		
	Estado	CMI
AMIKACINA	Sensible	<1 µgr/ml
COTRIMOXAZOL	Sensible	
DOXICICLINA	Sensible	1 µgr/ml
GENTAMICINA	Sensible	
IMIPENEM	Sensible	<2 µgr/ml
LINEZOLID	Sensible	<1 µgr/ml
MINOCICLINA	Sensible	
TOBRAMICINA	Sensible	4 µgr/ml
TIGECICLINA	Sensible	0,25 µgr/ml
CEFEPIMA	Intermedio	16 µgr/ml
CEFTRIAXONA	Intermedio	32 µgr/ml
CIPROFLOXACINA	Intermedio	2 µgr/ml
CLARITROMICINA	Intermedio	4 µgr/ml
MOXIFLOXACINO	Intermedio	2 µgr/ml
AMOXICILINA/CLAVULANICO	Resistente	

Imagen 19. Antibiograma de *N. cyriacigeorgica*.

Con la colaboración del equipo de Radiología intervencionista fueron drenados todos los abscesos que eran accesibles a punción externa. La evolución fue satisfactoria, con mejoría clínica progresiva, e igualmente en los controles radiológicos de técnicas de imagen.



Imagen 20. Evolución lesión cutánea tras drenaje.

Fue dado de alta finalmente el 15/3/2013 bajo tratamiento con cotrimoxazol (800 mg/160 mg, 1 comprimido al día por vía oral, a dosis terapéutica ajustada a función renal) y linezolid (600 mg cada 12 horas, vía oral). Necesitó la retirada de este último antibiótico por trombopenia, en abril de 2013. Manteniéndose al alta, sin tratamiento inmunosupresor durante 2 meses (permaneciendo en la actualidad sin micofenolato de mofetilo). Sigue control en Consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. En la actualidad el paciente cumplimenta tratamiento con cotrimoxazol (misma dosis que tras alta y con la misma indicación terapéutica) y no ha requerido nuevos ingresos hospitalarios por recurrencias, secuelas o complicaciones. Por otra parte, la función renal ha ido deteriorándose progresivamente, en la actualidad con creatinina 4,01 mg/dL, siendo candidato a corto plazo a diálisis peritoneal y pendiente de nuevo estudio radiológico de control.

El diagnóstico definitivo fue, por tanto, el de nocardiosis diseminada. La nocardiosis es una enfermedad producida por especies del género *Nocardia*, bacteria filamentosas, grampositiva, aerobia, con débil o parcial resistencia al ácido alcohol en las tinciones indicadas. Puede presentarse como neumonía (subaguda o crónica, con más frecuencia que formas agudas) o como enfermedad diseminada vía hematogénica con múltiples metástasis viscerales sépticas a distancia, formando muchas veces nódulos y granulomas. Con menor frecuencia se manifiesta como síndrome linfocutáneo, actinomicetoma, celulitis, queratitis, endocarditis, meningitis, artritis o peritonitis entre otras. La bacteriemia primaria por *Nocardia* spp, es un hecho excepcional, aunque se describieron casos en pacientes infectados por el VIH gravemente inmunodeprimidos en la época inicial de la pandemia de SIDA. Se transmite habitualmente mediante inhalación por vía respiratoria, pero también existen formas clínicas debidas a inoculación directa en la piel (caso de las formas pseudoesporotricoides causadas por la especie de *Nocardia brasiliensis*) o incluso por ingestión. La infección es más común en pacientes adultos, siendo el riesgo de infección (tanto pulmonar como formas diseminadas) mayor en inmunodeprimidos aunque no exclusivamente de ellos. Las formas pulmonares recurrentes o refractarias y las diseminadas se producen más frecuentemente en pacientes con procesos oncohematológicos, bajo terapia corticoidea prolongada o en trasplantados de órgano sólido (especialmente si no reciben profilaxis con cotrimoxazol). Habitualmente las especies más frecuentemente causantes de infección en humanos son las del género *Nocardia asteroides complex*, pero en huéspedes inmunodeprimidos se han descrito otras especies más raras e infrecuentes, como *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. otitidiscaviarum* y otras, las cuales en ocasiones destacan también por su resistencia a cotrimoxazol, el tratamiento habitual de primera elección de la nocardiosis. Su curso suele ser subagudo o indolente y, en ocasiones, de no diagnosticarse puede llevar a complicaciones de órganos vitales de curso fatal, especialmente en localizaciones del sistema nervioso central (SNC). Por eso, incluso ante pacientes asintomáticos desde el punto de vista neurológico con diagnóstico de nocardiosis diseminada, se hace necesario descartar afectación silente del SNC mediante técnicas de imagen. En pacientes inmunodeprimidos con formas diseminadas, además de intentar el ajuste de los inmunosupresores, se hace necesario el uso de pautas de varios antimicrobianos en regímenes de combinación, lo cual no está exento de interacciones farmacológicas y efectos adversos propios de cada fármaco o con efecto de clase.

En los casos diseminados se aceptan esquemas antimicrobianos que combinen trimetropim-sulfametoxazol (TMP 10-15 mg/Kg/día), imipenem 500 mg/6 h y amikacina 7.5 mg/Kg/12 h intravenosos. Se consideran alternativas, cefalosporinas de 3ª generación y linezolid.

El tratamiento se mantiene como mínimo por vía parenteral durante el primer mes. Posteriormente debe en las formas diseminadas por vía oral durante como mínimo 12 meses (cotrimoxazol 10 mg/Kg/día de TMP). En pacientes con inmunocompromiso persistente se puede considerar la profilaxis secundaria con cotrimoxazol o doxiciclina.

Es interesante reseñar la experiencia publicada en nuestro centro, donde a través de un estudio de la casuística realizado de los pacientes trasplantados entre los años 1980 a 2010, se conocen 19 casos de infección por *Nocardia*, donde 7 casos fueron en receptores de trasplante pulmonar (37% de los casos), 4 cardíacos (21% de los casos), 5 en renales (26% de los casos) y 3 en hepáticos (16% de los casos). La frecuencia de infección por *Nocardia* fue de 0,4% (19/4600). La localización de la infección fue en el 89% de los casos pulmonar, 26% en piel y en el 21%, como formas diseminadas. Sólo 9 de los 19 pacientes tuvieron un curso favorable (47%).

### **Bibliografía**

1. M. Santos, A. Gil-Brusola, and P. Morales. Infection by *Nocardia* in Solid Organ Transplantation: Thirty Years of Experience. *Transplantation Proceedings*, 43, 2141–2144 (2011).
2. J. Ambrosioni, D. Lew, J. Garbin. Nocardiosis: Updated Clinical Review and Experience at a Tertiary Center. *Infection* 2010; 38: 89–97.
3. R. Raso-Raso, L.V.Martínez-Dolz, L.Almenar-Bonet, J.Navarro-Manchón, M. Blanes-Juliá y A.Salvador-Sanz. Infección por *Nocardia* en pacientes trasplantados cardíacos. *Rev Clin Esp.*2010;210(8):389–393.
4. Anton Y. Peleg, Shahid Husain, Zubair A. Qureshi, Fernanda P. Silveira, Molade Sarumi, Kathleen A. Shutt, Eun J. Kwak, and David L. Paterson. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcome of *Nocardia* Infection in Organ Transplant Recipients: A Matched Case-Control Study *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:000–000.
5. Barbara A. Brown-Elliott, June M. Brown,Patricia S. Conville, and Richard J. Wallace, Jr. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 2006, p. 259–282 Vol. 19, No. 2