

Nocardiosis diseminada a punto de partida de infección de piel y partes blandas. Serie de casos de un centro de tercer nivel

Disseminated nocardiosis at the starting point of skin and soft parts infection. Series of cases from a third level center

Taborro, Andrés¹; Iwanow, Pablo¹; Antunes, Lucia¹; Sandoval Guggia, Micaela¹; Montaldi, Micaela¹; Gill, Daniela¹; Tegli, Osvaldo¹.

¹Servicio de Infectología. Policlínico PAMI I, Rosario, Santa Fe, Argentina.
Mail de contacto: andrestaborro@outlook.com

ABSTRACT

Nocardia is a gram-positive bacteria with wide distribution in the environment. It can cause a wide range of infections. Although the respiratory tract is the main entry point for *Nocardia* sp. – and as a consequence of the same, 50% of patients have lung involvement – nocardia infections range from skin and soft tissue infections to brain abscesses. The skin can be the primary organ of involvement and the first clinical sign of infection or be part of a disseminated infection, secondary to a primary pulmonary form. Disseminated nocardiosis is a serious disease that involves two non-contiguous sites of infection or the recovery of the causative agent in blood cultures.

It commonly affects patients with weakened conditions or a certain degree of immunosuppression; particularly cellular immunity, such as solid or hematopoietic organ transplants, use of corticosteroids, neoplasms, HIV, alcoholism – although infections are described in immunocompetent patients. The diagnosis is difficult and clinical suspicion is essential for the initiation of therapy. Two cases of skin and soft tissue infections caused by *Nocardia* were described of subacute-chronic evolution. One of them localized: mycetoma of the foot, the second, a recurrent abdominal cellulites complicated with systemic involvement; Delay in diagnosis was present in both.

Keywords: *Nocardia*. Diagnosis. Infection

INTRODUCCIÓN

Nocardia es una bacteria grampositiva, encontrada en el medio ambiente en todo el mundo, débilmente acidorresistente de distribución universal en la naturaleza que puede causar enfermedades supurativas; tanto localizadas como sistémicas. La nocardiosis suele considerarse una infección oportunista, no obstante, aproximadamente un tercio de los pacientes son inmunocompetentes. Su incidencia es de 0.33 a 0.87 cada 100.000 habitantes por año ⁽⁵⁾. La presentación más común es la enfermedad pulmonar (60-80%) seguida de la afectación sistémica. La presentación cutánea ha constituido sólo el 8% de los casos. ^{(6) (7)}

La nocardiosis cutánea puede presentarse de diversas formas clínicas que pueden confundir y

demorar su diagnóstico. Los organismos se aíslan con mayor frecuencia de tejidos profundos, en exámenes repetidos y con técnicas de tinción modificadas. ⁽⁴⁾

CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico N° 1

Paciente femenino de 29 años consulto por cuadro de dolor, tumefacción y supuración del pie derecho. Negó antecedentes personales de jerarquía, pero refirió que 5 años previos a la consulta lesión punzante con una espina. Al examen físico presentó tumefacción y trayecto fistuloso a nivel dorsal del pie. Por dicho cuadro se solicitó RMI pie derecho donde se evidenció extenso infiltrado heterogéneo

en piel y partes blandas de cara dorsal de pie asociado a destrucción ósea de cabeza de segundo metatarsiano y de hueso calcáneo. Se solicitó un laboratorio con analítica sanguínea con hemograma, VES, glucosa, creatinina, PCR negativa. Se solicitó radiografía de tórax y ecocardiograma sin alteraciones de jerarquía. Por los hallazgos en la RMI se consultó al servicio de traumatología quien decidió ingresar a quirófano a la paciente donde se realizó toilette con toma de muestras de partes blandas y óseas que fueron enviadas a anatomía patológica y microbiología. 15 días posteriores a procedimiento se obtuvo informe de anatomía patológica con granulomas y microorganismos compatibles con *Nocardia*. En los cultivos crecieron microorganismos compatibles con *Nocardia asteroides*. Por dicho cuadro se decidió realizar tratamiento antibiótico con TMS 160/800mg cada 6 horas y estreptomycin 1g día IM por 60 días. Se continuó tratamiento con TMS por 6 meses con excelente respuesta

Caso clínico N° 2

Paciente femenina de 67 años consultó por cuadro de horas de evolución caracterizado por dolor y eritema en pared abdominal y brazo derecho. (Fig. 1) Como antecedentes personales refirió realizar tareas de jardinería de manera habitual, sin antecedentes médicos de relevancia. Por dicho cuadro clínico se inició tratamiento con Vancomicina 1g cada 12hs asociado a Cefepime 2g cada 8hs de manera empírica,

Figura 1: Celulitis pared abdominal y brazo derecho.

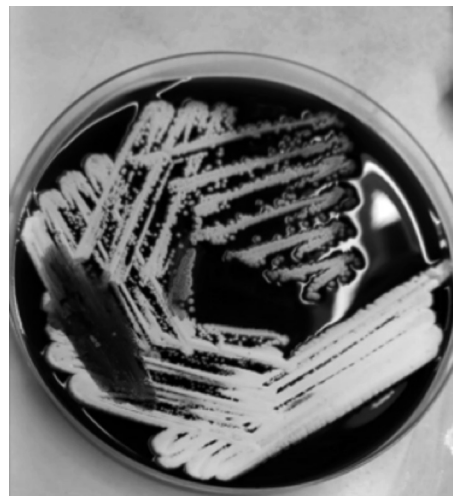


previa toma de Hemocultivos. Se solicitó TAC de abdomen y pelvis con contraste EV que arrojó como resultados, intenso edema y rarefacción de tejido celular subcutáneo tanto en pared abdominal como en brazo derecho. Luego de 24hs se constató empeoramiento del cuadro clínico con extensión de lesiones antes descritas asociado a disnea clase funcional III-IV y rales crepitantes bibasales a la auscultación. Por mencionada evolución se solicitó nueva TAC de abdomen y pelvis, donde nuevamente describió las lesiones previas y una TAC de tórax donde evidenció intenso infiltrado heterogéneo bilateral con realce luego de contraste; se solicitó evaluación por servicio de cirugía general quien realiza toilette con toma de muestras de piel y partes blandas enviadas a anatomía patológica y microbiología. Se recibió 7 días después del procedimiento el informe de microbiología con crecimiento de colonias compatibles con *Nocardia sp*. Por dicho hallazgo se decidió rotar tratamiento antibiótico a Imipenem 1g cada 6hs asociado a TMS 160/800mg cada 6hs EV por 2 semanas. Luego se continuó TMS a dosis referidas por 6 meses con controles posteriores en servicio de infectología con excelente respuesta.

DISCUSIÓN

La primera descripción de *Nocardia* provino de un veterinario francés, Edmond Nocard, en

Figura : Agar Sangre con colonias de *Nocardia sp*.



1888 en relación con la forma bovina.¹ El género *Nocardia* pertenece al orden Actinomycetales, un grupo de bacterias filamentosas grampositivas aeróbicas. El organismo es geofílico y se encuentra en el suelo y en partes de plantas en descomposición.

El micetoma es una enfermedad granulomatosa crónica que afecta la piel, el tejido subcutáneo, la fascia, los músculos y, ocasionalmente, el hueso subyacente y los órganos adyacentes. La nocardiosis cutánea; tal cual lo caracteriza uno de los casos que se presentan; puede debutar como un micetoma, entidad caracteriza por la tríada de tumefacción, secreción sinusal; secundaria a su extensión a piel y partes blandas eventualmente al hueso y la presencia de granos formados por colonias de organismos causantes

Entre las diversas especies de *Nocardia* que causan infecciones cutáneas, *Nocardia brasiliensis* es la especie aislada más común. En el caso de las infecciones de piel, el proceso infeccioso se inicia por un trauma local, como una herida punzante causada por una espina o una astilla durante una variedad de actividades al aire libre. Las especies saprofitas de *Nocardia*, presentes en estos materiales, se implantan en la herida punzante e inician la infección. El absceso aumenta de tamaño por extensión directa de los filamentos nocardiales a través de los tejidos, pudiendo complicar en profundidad hasta el hueso. Ambas formas primarias; ya sea piel o pulmón; pueden sistematizarse por diseminación sanguínea y complicarse con otras localizaciones.^{(3) (4)}

Las infecciones más frecuentes suelen ser pulmonar, piel y partes blandas y sistema nervioso central (SNC) sin embargo se han descrito en otras localizaciones. La forma de presentación clínica suelen ser síntomas respiratorios o manifestaciones cutáneas; aun así, muchas veces pueden pasar desapercibidos inicialmente y una vez progresada la enfermedad hacerse evidentes.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

La nocardiosis diseminada es una enfermedad sistémica producida por *Nocardia*. La misma se define como la infección no contigua de dos sitios o el aislamiento en hemocultivos y puede llegar a presentarse entre el 12-50% de los pacientes.⁽⁷⁾ La misma afecta a pacientes con afección de la inmunidad celular co-

mo trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas; la afección pulmonar fue relacionada con lesiones pulmonares crónicas como bronquiectasias y fibrosis quística; la utilización de corticoesteroides inhalados puede ser un factor de riesgo. Otras enfermedades como HIV, Cirrosis hepática, IRC y diabetes mellitus también fueron descriptas como predisponentes a la infección por *Nocardia*. De todos modos, puede ser plausible de aparición en pacientes inmunocompetentes, aunque cuando se llega al diagnóstico deben realizarse estudios para un posible diagnóstico de inmunosupresión.⁽⁷⁾

El aislamiento de los organismos es un proceso tedioso y requiere la experiencia de un microbiólogo. Un alto grado de sospecha clínica y un examen repetido de las muestras en busca de gránulos de *Nocardia* son importantes para concluir en un diagnóstico oportuno.

Los frotis directos suelen mostrar filamentos ramificados, grampositivos que suelen ser ácido-alcohol resistente. Las colonias son de color blanco tiza o tienen apariencia de "bola de algodón". Los medios selectivos como el agar Thayer-Martin con antibióticos aumentan el rendimiento. El crecimiento puede tardar entre 48 horas y varias semanas.⁽⁸⁾ Otra alternativa es el diagnóstico a través de biología molecular, aunque la misma es costosa y poco disponible en la mayoría de los centros. Los métodos automatizados (VITEK, MALDI TOF) pueden ser útiles en el diagnóstico.⁽⁹⁾

La diseminación desde la nocardiosis cutánea primaria a sitios anatómicos distantes es raro-pero un hecho posible- como lo demuestran estos dos casos. En el paciente del micetoma se observaron lesiones extendidas a partes blandas profundas y hueso del pie y el inicio del cuadro se lo relacionó con una lesión por pinchazo con un viejo clavo a nivel plantar, que había ocurrido años antes. La mujer con celulitis abdominal recurrente; de probable ingreso con su hábito de jardinería; finalmente desarrollo un enfermedad sistémica con compromiso pulmonar dominante.

Los dos casos presentados se asumieron como infecciones "primarias de piel y partes blandas por *Nocardia*"; así lo demuestra la ausencia

del compromiso sistémico en el caso del micetoma. El diagnóstico fue dificultoso en ambos antes de participar en el manejo los profesionales que lo presentan, el crecimiento lento o no representativo en medios de cultivo habituales y la falta de sospecha clínica pueden explicar estas demoras.

Los pilares del tratamiento son la antibioticoterapia y el eventual drenaje de las formas supuradas. En cuanto al tratamiento médico los antibióticos con mayor cobertura son imipenem, meropenem, cotrimoxazol, linezolid y amikacina, estos tres últimos cubren el 90% de las especies de *Nocardia*. La duración del tratamiento depende de la forma clínica, las cutáneas pueden tratarse con monoterapia con cotrimoxazol por 3 meses; si hay compromiso pulmonar debe prolongarse a 4 a 6 meses y si el compromiso pulmonar es grave debe realizarse tratamiento combinado con cotrimoxazol asociado a linezolid o carbapenémicos por la misma cantidad de meses. El compromiso de SNC obliga a extender, también con tratamiento combinado, el tiempo de tratamiento a 12 meses totales. Puede utilizarse la vía oral, aunque la mayoría de los estudios coincide en realizar parte del mismo durante 2-3 semanas de manera endovenosa.⁽¹⁰⁾

CONCLUSIÓN

Nocardia debe ser una etiología sospechada en pacientes con ciertos factores de riesgo, cuando los mismos inician con infecciones de piel y partes blandas. Debe sospecharse principalmente en pacientes con esta afección donde también se observa compromiso pulmonar y de SNC. El diagnóstico tardío es frecuente y la alta sospecha diagnóstica debe ser perentoria en ello.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out. The article was sent with the consent of all authors for their evaluation and publication.

REFERENCIAS

1. Inamadar AC, Palit A. Primary cutaneous nocardiosis: A case study and review. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. December 2003; 69(6):386-391. [PubMed]
2. Welsh, M.D. Mycetoma: current concepts in treatment. *International Journal of Dermatology*. June 1991;30(6):387-390. [PubMed]
3. Praveen Kumar S MD DNB, T K Sumathy MD MNAMS, A L Shyam Prasad MD, Gayathri Devi D R MD, K N Shivaswamy MD DNB, C Ranganathan MD DVD. An unusual presentation of primary cutaneous nocardiosis at a rare site: Successful treatment with a modified Welsh regimen. *Dermatology Online Journal* 17 (12): 1
4. Somanath P, Shantveet G U, Megha S U, Umabala P, et al. Mycetoma in south India: retrospective analysis of 13 cases and description of two cases caused by unusual pathogens: *Neoscytalidium dimidatum* and *Aspergillus flavus*. *The International Society of Dermatology*. 2010;49:1289-1296. [PubMed]
5. Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pepin J. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5): 690-696. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03306.x
6. Minero MV, Marin M, Cercenado E, Rabadan PM, Bouza E, Munoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):250-261. doi:10.1097/MD.0b013e3181afa1c8
7. Lafont E, Conan PL, Rodriguez-Nava V, Lebeaux D. Invasive Nocardiosis: Disease Presentation, Diagnosis and Treatment - Old Questions, New Answers? *Infect*

- Drug Resist. 2020 Dec 22;13:4601-4613. doi: 10.2147/IDR.S249761. PMID: 33376366; PMCID: PMC7764858.
8. Rodriguez-Nava V, Lebeaux D, Lortholary O, Boiron P. Nocardia et nocardioses. Précis de Bactériologie Clinique. 3rd ed. ESKA/ LACASSAGNE; 2018:809–827.27
 9. Girard V, Mailler S, Polsinelli S, et al. Routine identification of Nocardia species by MALDI-TOF mass spectrometry. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017; 87(1) : 7–10. doi: 10.1016/j.diagmicro-bio.2016.09.02443
 10. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, Coussement J. How do I manage nocardiosis? Clin Microbiol Infect. 2021 Apr;27(4):550-558. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.019. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33418019.

RESUMEN

Nocardia es una bacteria grampositiva con amplia distribución en el medio ambiente. Puede producir variadas de infecciones. Si bien, las vías respiratorias son la principal puerta de entrada de *Nocardia sp.* –y como consecuencia de lo mismo 50% de los pacientes posee compromiso pulmonar– las infecciones por *Nocardia* van desde infecciones de piel y partes blandas hasta abscesos cerebrales. La piel puede ser el órgano de afectación primaria y el primer signo clínico de infección o formar parte de una infección diseminada. La nocardiosis diseminada, es una grave enfermedad que involucra a dos sitios no contiguos de infección o el rescate del agente causal en hemocultivos. Afecta a pacientes debilitados con condiciones o con cierto grado de inmunodepresión; particularmente de inmunidad celular; como trasplantados de órganos sólido o hematopoyéticos, uso de corticoides, neoplasias, VIH, alcoholismo –aunque se describen infecciones en pacientes inmunocompetentes–. El diagnóstico es dificultoso y la sospecha clínica es fundamental para el inicio de la terapéutica. Se describen dos casos de infecciones de piel y partes blandas ocasionadas por *Nocardia*; de evolución subaguda-cronica;. Una de ellas localizada: micetoma de pie, la segunda, una celulitis abdominal recurrente complicada con compromiso sistémico; en ambas estuvo presente la demora en el diagnóstico.

Palabras clave: Nocardia, diagnóstico, infección