

5

EL CASO DE INFECCIOSAS

Nocardiosis pulmonar en una paciente con transplante renal

Informe de un caso y revisión de la literatura

Victoria Eugenia Murillo E. ¹
Alejandro Londoño ²

RESUMEN

Se presenta un caso de nocardiosis pulmonar en una paciente de 62 años, trasplantada renal, en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, azatioprina y prednisolona, quien presentaba manifestaciones clínicas inespecíficas. En los estudios radiológicos se observó un nódulo en el lóbulo superior derecho que progresó a la cavitación, del cual se tomó una biopsia guiada por TAC, la cual reveló inflamación crónica granulomatosa con células gigantes multinucleadas. Posteriormente se realizó toracotomía asistida con video y se realizó resección segmentaria del lóbulo superior y medio derechos, observándose además de la inflamación granulomatosa, necrosis y acúmulos de polimorfonucleares neutrófilos; las coloraciones especiales para bacilos ácido alcohol resistente y para hongos fueron negativas.

1. Médica Patóloga del Hospital Pablo Tobón Uribe y del Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Medellín. Colombia. S.A.

2. Médico Internista Neumólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. Colombia. S.A.

Separatas: Victoria E. Murillo. A.A. 56006, Medellín - Colombia. S.A.

Se inició tratamiento antituberculoso, el que fue suspendido al obtenerse crecimiento de estructuras filamentosas tipo *Nocardia* en el cultivo del tejido pulmonar; lo anterior fue confirmado al hacer coloración de Gram a las muestras histopatológicas, en las cuales se observaron bacterias filamentosas Gram positivas en medio de los abscesos. La paciente fue tratada de manera exitosa con trimetoprim-sulfametoxazole. Este caso ilustra las manifestaciones inespecíficas de la nocardiosis pulmonar tanto a nivel clínico, radiológico como histopatológico y la necesidad de considerar esta entidad en todos los pacientes inmunosuprimidos con sintomatología respiratoria y en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades en las que se piensa con mayor frecuencia, como la tuberculosis y las micosis.

Palabras clave: Nocardiosis; Inmunosupresión; Trasplante renal ; Tuberculosis; Micosis

ABSTRACT

We present a case of pulmonary nocardiosis in a 62 years old renal-transplanted-female patient undergoing immunosuppressive treatment (cyclosporin, azathioprine and prednisolone) with nonspecific clinical manifestations. Chest radiographs showed a nodule in the right upper lobe that then developed a cavitation. A CT-guided biopsy performed to the cavitation revealed chronic granulomatous inflammation with giant cells. Then, a video-assisted-thoracotomy was performed, during which the right upper and central lobe were removed. In addition to the granulomatous inflammation, necrosis and accumulation of polymorphonuclear cells. Special stains for acid-fast bacilli and fungi were negatives.

Anti-TB treatment was initiated but suspended when the lung-biopsy cultures yielded *Nocardia*-type filaments. This was confirmed by the Gram-stained tissue sections revealing Gram positive filaments in the center of the abscesses.

The patient was successfully treated with Trimethoprim-Sulfamethoxazole.

This case illustrates the non-specific manifestations of Pulmonary Nocardiosis in the clinical, radiological and histopathological aspects. It also emphasizes the need to consider nocardiosis in all immunosuppressed patients with respiratory symptoms, and in the differential diagnosis of other infectious diseases more frequently seen in our patients like tuberculosis, mycosis.

Key words: *Nocardia* infections, Immunosuppression; Kidney Transplantation; Tuberculosis ; Mycosis

INTRODUCCIÓN

La nocardiosis sistémica es una infección oportunista que afecta a pacientes inmunosuprimidos, ya sea por neoplasias malignas, uso prolongado de esteroides y/ o agentes citostáticos o ambos, con lupus eritematoso, transplantados o con una enfermedad predisponente como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y proteinosis alveolar, entre otras. El compromiso pulmonar es la manifestación más frecuente, siendo rara la afección de hueso, piel, tejidos blandos y cerebro. Esta infección fue poco común hasta la década de los 70, pero cada vez se ve con mayor frecuencia, debido al auge, en los últimos años, de los trasplantes de órganos y a la infección por VIH. La mortalidad puede llegar hasta el 80% en los pacientes con una evolución aguda así como en los que han recibido tratamiento por largos períodos con esteroides o citostáticos y en los que presentan formas diseminadas con compromiso de dos o más órganos (1-6).

Se presenta un caso de nocardiosis pulmonar en una paciente transplantada renal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años residente en Villavicencio (Meta), ama de casa, transplantada renal por riñones poliquisticos en 1.999 con donante cadavérico; actualmente en tratamiento con ciclosporina, azatioprina y prednisolona, quien consultó por llevar cuatro meses de disnea relacionada con el esfuerzo, malestar general, anorexia, pérdida de peso con tos escasa y fiebre subjetiva. Como antecedentes personales y además del trasplante renal, fue

tiroidectomizada y se encuentra en tratamiento con Eltroxin. Nunca había fumado ni cocinado con leña.

Al examen físico se encontró una paciente de 41 kilos de peso, con una presión arterial de 120/80, pulso de 84 por minuto, con ruidos cardíacos rítmicos, pulmón derecho con hipoventilación y sin visceromegalias.

La paciente fue remitida de Villavicencio con algunos exámenes. Hemoleucograma: Hb de 9.3 gr/dl, Hto de 33, leucocitos de 3.300 con 85% de neutrófilos, 10% de linfocitos, monocitos 4%; plaquetas 288.000/mm³, creatinina de 1.0 mg/dl., glicemia de 85, nitrógeno uréico 22 mg/dl. En la radiografía de tórax se observó nódulo solitario en el lóbulo superior derecho, lo cual fue corroborado por TAC y Resonancia Magnética; estas últimas reportaron imagen lobulada de 32x31mms con sustentación subpleural, homogénea, que infiltra la pared del tórax y sin adenopatías mediastinales (figuras 1,2,3). La ecografía abdominal mostró un cálculo de 6 mms en la vesícula y el riñón transplantado con mínima pielocaliectasia

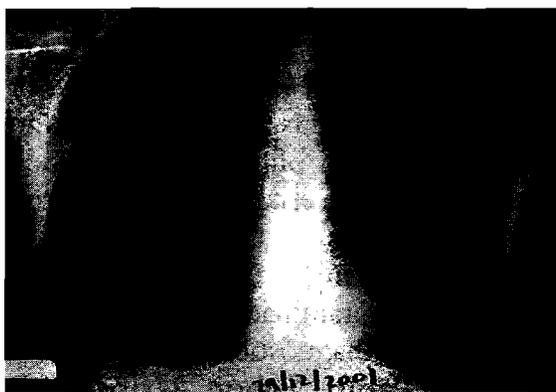


Figura 1. Rx de tórax. Nódulo solitario, lóbulo superior derecho

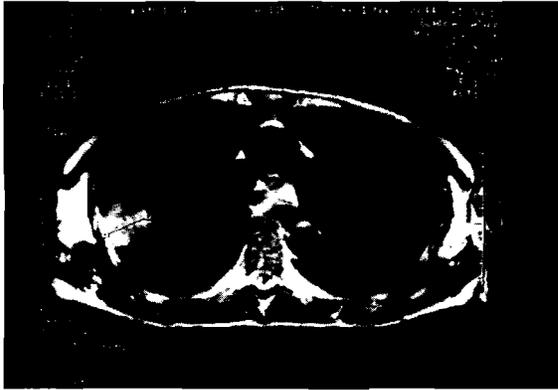


Figura 2. Resonancia magnética. Masa de aspecto lobulado de 32x31mms.



Figura 3. TAC. La masa presenta cavitación

y con una corteza de 2 mms. En el citoquímico de orina se encontraron proteínas de 10 mg%, leucocitos 2 a 4 por campo y bacterias escasas. Se hizo fibrobroncoscopia pulmonar con lavado broncoalveolar, en el cual no se detectaron células malignas y las muestras para análisis de hongos y micobacterias presentaron contaminación, por lo que no ofrecieron un diagnóstico. Es remitida al Hospital Pablo Tobón Uribe para continuar con sus estudios; allí se le realizó una nueva radiografía de tórax,

observándose que la lesión nodular anteriormente descrita había sufrido cavitación (ver figura 3); se decidió realizar punción y aspiración del nódulo pulmonar guiado por TAC, encontrando, en el escaso material obtenido, una reacción granulomatosa crónica con células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con coloraciones especiales para microorganismos negativas. Se decidió llevar a toracotomía asistida por video observándose una paquipleuritis que comprometía el tercio superior de la cavidad. Se realizó resección segmentaria del lóbulo superior y medio derechos, con biopsia por congelación intraoperatoria, la cual fue negativa para malignidad. En los estudios definitivos del tejido se observaron áreas extensas de necrosis con numerosas células gigantes multinucleadas con abscesos de polimorfonucleares neutrófilos (figuras 4 y 5); las coloraciones de Zielh- Nielsen y de auramina para bacilos ácido alcohol resistentes, y de plata metenamina para hongos, fueron negativas; las serologías para hongos fueron negativas. La PPD (Booster) fue negativa. Se decidió iniciar tratamiento antituberculoso con Pirazina-mida, Etambutol, Isoniazida, Rifampicina y Piridoxina, con aparición, una semana más tarde, de ictericia y alteración de las pruebas hepáticas; simultáneamente se reportó la presencia de abundantes colonias de bacilos filamentosos no ácido alcohol resistentes tipo *Nocardia spp* en el cultivo para micobacterias en Lowenstein-Jensen de la biopsia pulmonar. Se realizó coloración de Gram en el tejido y se observaron en medio de los acúmulos de polimorfonucleares neutrófilos, estructuras filamentosas Gram positivas (figura 6). Se decidió suspender el tratamiento

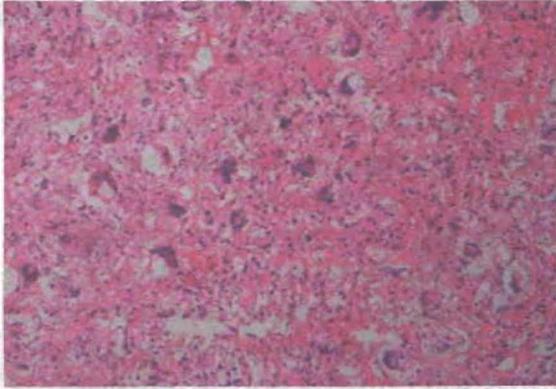


Figura 4. Acúmulos de células gigantes multinucleadas y necrosis (Hematoxilina-eosina, 100x)

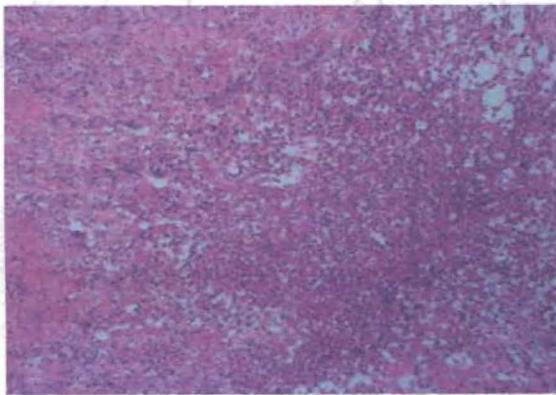


Figura 5. Acúmulos de polimorfonucleares neutrófilos (hematoxilina-eosina, 100x)

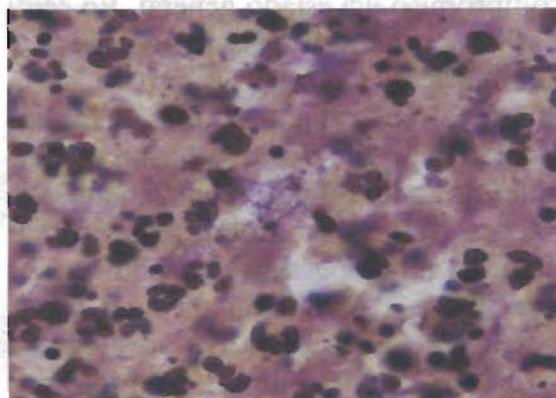


Figura 6. Coloración de Gram. Estructuras filamentosas

antituberculoso y se inició trimetoprim sulfametoxazole, tres tabletas en el primer mes, dos tabletas durante el primer año y como profilaxis, una tableta diaria. Un mes después los cultivos para hongos y micobacterias fueron negativos. La paciente evolucionó satisfactoriamente.

DISCUSIÓN

La nocardiosis es causada por microorganismos del género *Nocardia*, del cual existen varias especies, siendo las más comunes la *N. asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. otitidis caviarum (caviae)*. Se caracterizan por ser bacilos gram positivos con morfología filamentosa, parte habitual de la microflora del suelo y su distribución es mundial. La enfermedad fue descrita en bovinos por Nocard en 1.888 con el nombre de farcinosis; Trevisand en 1.889 describió el agente causal como un actinomiceto aerobio débilmente ácido resistente y propuso para clasificarlo el género *Nocardia*; en 1.891 Eppinger publicó el primer caso en un hombre de 52 años con enfermedad pulmonar y múltiples abscesos en el cerebro; en 1.939 Gordon y Hagan aislaron por primera vez cepas virulentas de *Nocardia asteroides* (1,2,)

La nocardiosis puede considerarse como una infección oportunista, principalmente en el caso de la *N. Asteroides*; el mayor factor de riesgo es la inmunodeficiencia, especialmente asociada a malignidades linforreticulares, enfermedad de Cushing, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), terapia con esteroides, enfermedad granulomatosa crónica y en transplantados. Se ha descrito además en pacientes con tuberculosis, cirrosis hepática,

disgamaglobulinemias, desnutrición crónica, asma y proteinosis alveolar (1,4,5-8). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en 10 a 25% de los pacientes con infecciones por *Nocardia*, no se encuentra enfermedad subyacente o defectos en la inmunidad celular (1,4). Su presentación clínica es variable.

La forma cutánea suele adquirirse por trauma, directamente desde el medio ambiente; no obstante, la piel y el tejido celular subcutáneo pueden verse afectados como consecuencia de la diseminación hematogena, a partir de una infección pulmonar o directamente por extensión a la pared torácica desde una lesión pulmonar. Cuando afecta la piel se manifiesta como nódulos, úlceras y celulitis, con adenopatías regionales, similar a una esporotricosis; inicialmente se presenta con compromiso de los miembros inferiores, caracterizada por masas induradas, granulomatosas, que invaden profundamente los tejidos, alcanzando el hueso y con múltiples fístulas, tal como sucede en los eumicetomas. El compromiso cutáneo debe diferenciarse de otras enfermedades como la esporotricosis, actinomicosis, eumicetomas, botriomicosis, y otras infecciones estafilocócicas (10,11). La infección pulmonar es usualmente adquirida por la inhalación del microorganismo que está en su hábitat exógeno; el macrófago alveolar actúa como la primera célula defensora, pero la bacteria puede sobrevivir a la ingestión por ésta célula ya que produce las enzimas superóxido dismutasa y catalasa que le permite resistir la acción de los metabolitos producidos en el estallido oxidativo en el interior de las células fagocíticas (4). Además, parte de su virulencia se debe a la

presencia de ácido micólico en su pared, por lo que la nocardia actúa como un parásito intracelular capaz de establecer un foco infeccioso y una reacción orgánica caracterizada por necrosis tisular con formación de abscesos (1,4,17). Raramente los microorganismos alcanzan el pulmón por diseminación sanguínea, desde otros sitios, por catéteres contaminados. El 80% de las neumonías y formas diseminadas son causadas por *N. asteroides*; *N. brasiliensis*, *N. farcinica* y *N. transvalensis* casi nunca producen enfermedad pulmonar (1). La nocardiosis pulmonar es más frecuente en adultos que en niños, hay predominio del sexo masculino, el cuadro clínico es inespecífico y usualmente tiene una presentación subaguda, con una sintomatología poco llamativa, como en el caso de nuestra paciente. Hay fatiga, febrícula, pérdida de peso, tos con expectoración mucosa escasa y diaforesis nocturna. Menos frecuentemente se presenta con disnea, dolor pleurítico o hemoptisis, pueden existir períodos de remisiones y exacerbaciones, lo que retarda en ocasiones el diagnóstico; en las formas más severas o agudas hay hipertermia, expectoración purulenta abundante, hemoptisis masiva y compromiso del estado general. En cerca de 50% de las nocardiosis pulmonares hay diseminación a otros órganos, principalmente cerebro, piel, riñones, ganglios linfáticos, hígado y hueso (1,2,3,4). Los hallazgos radiológicos son variados, se pueden observar consolidaciones parenquimatosas homogéneas y no segmentarias que llegan a involucrar grandes áreas, usualmente son periféricas y adyacentes a la pleura. Se han descrito infiltrados micronodulares semejantes a los de la tuberculosis miliar, cavitaciones de

diferentes tamaños, nódulos solitarios o múltiples, abscesos, masas con cavitación central, derrame pleural, empiema y compromiso de la pared torácica. La enfermedad crónica puede extenderse a la pared torácica y mediastino. Algunos pacientes inmunocomprometidos presentan un progreso rápido de las anomalías radiológicas (13,14).

Al estudio macroscópico, los pulmones muestran múltiples abscesos, los cuales puede ser confluentes y contener material purulento de un color verdoso. Histológicamente, hay acúmulos de neutrófilos que forman abscesos asociados con macrófagos y necrosis tisular. En los casos crónicos se observan células epitelioides y células gigantes multinucleadas, observándose los organismos en medio de las áreas necróticas y supuradas (15,16,17); sin embargo, en las coloraciones de rutina con hematoxilina-eosina, pueden pasar desapercibidos, por lo que es necesario sospechar su presencia para efectuar la realización de coloraciones especiales, tales como la coloración de Gram y plata metenamina; ésta última debe realizarse con un tiempo mayor que lo habitual y debido a que estos microorganismos son débilmente ácidos, requieren el uso de tinciones como Fite-Faraco, Coates- Fite o Kinyoun en las cuales se usa menos decoloración que en las coloraciones de rutina para micobacterias ácido alcohol resistentes (1,2,4,17) La nocardiosis se comprueba en el laboratorio con los exámenes directos de esputo, lavado y cepillados bronquiales (en fresco, Gram y ZN modificado); sin embargo, el diagnóstico definitivo es establecido por el cultivo de estas muestras y del material obtenido por biopsia, requiriéndose entre

48 a 72 horas de incubación y hasta dos semanas para su crecimiento; en pacientes que reciban terapia inmunosupresora, puede aislarse la *Nocardia* de la sangre en medios convencionales para hemocultivos (1,18).

El género *Nocardia* está constituido por bacterias filamentosas que miden aproximadamente 1 micra de espesor, que se ramifican en múltiples ramas dispuestas en ángulo recto, dando la apariencia de caracteres chinos; pueden ser confundidos con *Actinomyces*, pero estos últimos producen microcolonias llamadas gránulos de azufre y no se tiñen con la coloración de Zielh-Nielsen modificado; las micobacterias son usualmente más cortas y no muestran verdaderas ramas y tiñen con tinciones para bacilos ácido alcohol resistentes. A pesar de sus características, la identificación de estas bacterias requiere la utilización de pruebas en el laboratorio para diferenciar las especies, tales como la descomposición de la caseína, xantina, tirosina, almidón, gelatina y urea, la resistencia a la lisozima y su capacidad de formar ácido al utilizar algunos carbohidratos (1,4); actualmente se están utilizando técnicas de biología molecular; la serología aún está en fase de experimentación (1). La nocardiosis pulmonar puede confundirse con tuberculosis, otras micobacteriosis, micosis profundas, neumonías de diversa etiología y neoplasias. Es recomendable un tratamiento temprano ya que la terapia con antibióticos adecuados puede llevar a la remisión de la infección; las sulfas son actualmente las drogas de elección pero deben ser utilizadas por períodos prologados para evitar recaídas. En pacientes inmunosuprimidos se aconseja la

terapia por 12 meses; se han ensayado otros antibióticos adicionales como minociclina, amikacina, ceftriaxona, ciprofloxacina, cefotaxime e imipenen. El drenaje quirúrgico de las lesiones es necesario en ocasiones (1,12).

Se desconoce la frecuencia de la nocardiosis pulmonar en Colombia; los primeros casos publicados fueron diagnosticados postmortem (19,20); hay una publicación de una serie de diez casos todos con algún tipo de enfermedad inmunosupresora, corroborando que la nocardiosis pulmonar es una enfermedad generalmente oportunista (2); sin embargo, su frecuencia puede ser mayor, principalmente en los últimos años con el incremento de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el uso de agentes quimioterá-

picos, la inmunosupresión en los transplantes de órganos y el aumento en la incidencia de procesos de evolución crónica, teniendo en cuenta que en muchos casos estas infecciones no se diagnostican o se diagnostican errónea o tardíamente. Además, se ha comprobado la infección concomitante con otros microorganismos tales como *Aspergillus* y *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que muchas de las infecciones se pueden enmascarar (21,22); por esto se considera necesario sospecharla y buscarla activamente en todo paciente con una enfermedad de base o en tratamiento inmunosupresor que desarrolle sintomatología respiratoria. Su comprobación es fácil si se piensa específicamente en ella y se llevan a cabo los procedimientos adecuados para confirmarla. ■

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Doctora Angela Restrepo de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín, Colombia, por sus correcciones, apoyo e interés.

REFERENCIAS

1. Sorrell C.T., Iredell R.J., Mitchell H.D. Higher Bacterial Diseases. Nocardia Species. En: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone. 2000.
2. Hernández H., Moncada LH, Franco D., Díaz F. Nocardiosis Pulmonar. Actualización de conceptos y presentación de diez casos. Acta Med Col. 1.986; 11:74-80.
3. Robledo R., Jaime. Micobacterias. En: Restrepo A., Robledo J., Restrepo M., Botero R.; Eds. Fundamentos de Medicina, 6a ed. Medellín: CIB- 2.002.
4. Gorovic PD, Katler EI, Bertrand A. Pulmonary Nocardiosis. Occurrence in Men with Systemic Lupus Erythematosus. Arch Intern Med.1.980;140:361-363.
5. Kim J., Minamoto GY, Grieco MH. Nocardial infection as a complication of AIDS: Report of six cases and review. Rev Infect Dis. 1.991;13:624-629.
6. Martínez M. FJ, Viciano P., Canas E., Martín J., Moreno I. Etiology of solitary pulmonary nodules in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1.997;24:908-913.
7. Oerlemans WG, Jansen EN, Prevo RL, Eijsvogel MM. Primary cerebellar nocardiosis and alveolar proteinosis. Acta Neurol Scand 1.998;97:138-41.
8. Roberts S.A., Franklin J.C., Mijach A., Spelman D. Nocardia infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital Melbourne, Australia 1989-1.998. Clin Inf Dis. 2000;31:968-972.
9. Lerner PI. Nocardiosis. Clin Infect Dis.1.996;22:891-905.
10. Tusboi R.,Takamori K., Ogawa H. et al. Lymphocutaneous nocardiosis caused by *Nocardia asteroides*. Case report and review of the literature. Arch Dermatol 1.986; 112:1.183.
11. Roby N., Forbes G., Willians R. Nocardia infection in patients with liver transplants or chronic liver disease. Radiology. 1.990;174:713-716.
12. Seyit Mehmet Kayacan, Aydn Turkmen, Hailil Alis, et al. Successful therapy combined with surgery for severe post-transplant nocardiosis. J Nephrol 2.001;14:304-306.
13. Feigen D.S.: Nocardiosis of the Lung. Chest radiographic findings in 21 cases. Radiology 1.986;159:9.
14. Kramer M.R., Uttanchandani R.B. The radiographic appearance of pulmonary nocardiosis associated with AIDS. Chest 1.990;98:382-385.
15. Katzenstein AL., Askin FB. Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1.997.
16. Saldaña M. Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1.994.
17. Travis D. W., Colby T. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C.; 2.002.
18. Arabi Y, Fairfax Mr, Szuba MJ, et al. Adrenal insufficiency, recurrent bacteremia and disseminated abscesses caused by *Nocardia asteroides* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Diagn Microbiol Infect Dis. 1.996;24:47-51.
19. Sierra F, Restrepo A., Moncada L.H. Nocardiasis Pulmonar. Ant Med. 1.974;24:65-68.
20. Bravo C., Duque O. Abscesos hepáticos producidos por Actinomicetos: Presentación de dos casos. Ant Med. 1.965;15:517-525.
21. Fernández P. JM, Sánchez M. E, Polo R.FJ, Saez M. L. Infección pulmonar por *Aspergillus fumigatus* y *Nocardia asteroides* como complicación del tratamiento con glucocorticoides. 2.000.
22. Trinidad JM, Teira R. Zubero S, Santamaría JM. Coinfección by *Nocardia asteroides* and *Mycobacterium avium-intracellulare* in patient with AIDS. Inf Microbiol Clin 1.992;10:603-631