

## ***Nocardia asteroides* EN ABSCESO PULMONAR INTERPRETADO COMO DE ORIGEN TUBERCULOSO: CASO FATAL.**

*(Nocardia asteroides in a pulmonary abscess considered to be of a  
tuberculous origin: Fatal case.)*

**R. Salim\*, C. Villagra de Trejo\*\* y R. Runco de Laborda\***

\* Cátedra de Micología, Instituto de Microbiología "Dr. Luis C. Verna",  
Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán,  
Ayacucho 491 - (4000) San Miguel de Tucumán.

\*\* Laboratorio de Bacteriología, Hospital del Niño Jesús,  
Pje. Hungría 700 - (4000) San Miguel de Tucumán.-

**Palabras clave:** *N. asteroides*, absceso pulmonar, tuberculosis

**Key Words:** *N. asteroides*, pulmonary abscess, tuberculosis

### **RESUMEN**

Se informa el hallazgo de cultivos puros de *N. asteroides* a partir de la colección purulenta obtenida por drenaje quirúrgico de un absceso en base pulmonar derecha, de 6 cm. de diámetro, en una niña de 13 años de edad con desnutrición de segundo grado y antecedentes de tuberculosis.

Lo prolongado de la evolución diagnóstica, el cuadro infeccioso inespecífico y el probable deterioro inmunológico pudieron haber producido cierta demora en el diagnóstico y por lo tanto asociarse para el desenlace fatal.

### **INTRODUCCION**

Las especies de *Nocardia* han sido reconocidas como patógenas oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, con una amplia variedad de condiciones predisponentes: tuberculosis, SIDA, cirrosis, leucemias, linfomas, enfermedades pulmonares crónicas, trasplantes de órganos y en pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores (5, 7, 11, 16).

A partir de las partículas de polvo, las formas vegetativas de *Nocardia* inhaladas, son rápidamente fagocitadas pero no destruidas por los fagocitos, por lo que pueden desarrollarse en su interior (3, 4, 9). Si la respuesta del hospedador no es suficiente para detener su crecimiento intracelular, se desarrolla una infección progresiva que

### **SUMMARY**

The present paper reports the isolation in pure cultures of *N. asteroides* from the purulent content obtained from the surgical drainage of a 6 cm diameter abscess in the right lower pulmonary lobe, of a thirteen year old girl with a grade II malnutrition and a clinical history of tuberculosis.

The extent of the diagnostic evolution, the probable immunological damage and nonspecific clinical features may have produced certain delay in the diagnosis and therefore be associated with the fatal outcome.

puede manifestarse como una neumonía que se expande o circunscribe en un absceso pulmonar, dando un cuadro clínico y patológico variable y no específico (4, 11). Pudiendo permanecer localizada o diseminarse por vía hematológica, virtualmente a todos los órganos (1, 5, 6, 7, 8, 11, 12).

A menudo, simula otras enfermedades como tuberculosis, enfermedades piógenas, tumores y una variedad de micosis por lo que es fácilmente mal diagnosticada (4, 5, 7, 11).

El compromiso pulmonar está asociado con una variedad de presentaciones radiográficas, incluyendo consolidación uni o bilateral, infiltrados intersticiales difusos, lesiones en masa solitaria, cavitación y derrame pleural (2, 4, 11, 16).

El objetivo del presente trabajo fue informar el



hallazgo de cultivos puros de *N. asteroides* como agente de infección oportunista en una niña de 13 años de edad con absceso pulmonar.

## CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino de 13 años de edad, nacida en la provincia de Tucumán (R. Argentina). Consulta en el Hospital de Concepción por síndrome febril prolongado, tos, disnea y dolor en hemitórax derecho. Se diagnostica como neumonitis inespecífica y es medicada empíricamente durante siete días. Las muestras de lavado bronquial fueron negativas para micobacterias. La reacción de PPD resultó negativa. Los exámenes de laboratorio revelaron una eritrosedimentación de 97 mm en la 1a. hora y 13.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. La radiografía de tórax mostraron imágenes algodonosas difusas en ambas bases pulmonares, por lo que se derivó al Hospital del Niño Jesús para interconsulta con el Servicio de Neumonología.

Sus antecedentes clínicos comenzaron a los 10 años de edad, cuando se le diagnostica en Neuquén (R. Argentina) una tuberculosis pulmonar, realizándose dos años de tratamiento específico con Rifampicina y Nicotina.

Al ingreso, pudo apreciarse una paciente levemente enferma, sobre un fondo crónico de desnutrición de segundo grado (déficit del 32%), febril, con palidez cutaneomucosa moderada, uñas en vidrio de reloj, hábito torácico, espiración prolongada con leve disminución de la entrada de aire en base derecha y el resto del examen físico sin particularidades.

Los datos de laboratorio muestran una eritrosedimentación de 87 mm la 1ra. hora y una leucocitosis de 18.500/mm<sup>3</sup>.

La búsqueda de micobacterias es negativa en el lavado bronquial, aislándose *Pseudomonas aeruginosa*. Los hemocultivos son negativos.

Es medicada con Rifampicina, Ciprofloxacina y Fluconazol. La tomografía axial computarizada (TAC), permite reconocer una imagen hipodensa heterogénea de contornos densos y zonas hipodensas múltiples sobre la trama pulmonar, que corresponden a enfisemas localizados.

Evolucionó con febrículas y con puntada de costado. La leucocitosis ascendió a 62.600/mm<sup>3</sup>. Una nueva radiografía de tórax mostró en base derecha, una imagen radiopaca redondeada con zonas radiolúcidas en su interior. Se inicia tratamiento con Cefuroxima.

A los 45 días desde su ingreso, el lavado bronquial es negativo para micobacterias y hongos; se aíslan abundantes colonias de cocobacilos Gram (-) y diplococos Gram (+) sin identificar.

Se rota antibióticos a Cefotaxima y Rifampicina.

El cuadro persiste sin variantes y con compromiso

del estado general. En ese momento los exámenes de laboratorio mostraron una leucocitosis de 14.000/mm<sup>3</sup> y una acentuada aceleración de la eritrosedimentación: 110 mm la 1a. hora.

La ecografía torácica confirma en el hemitórax derecho una imagen redondeada de 44 x 60 mm de diámetro, de límites densos y netos, con contenido líquido, que puede corresponder a un absceso.

La TAC, muestra una imagen de consolidación vinculada a empiema basal posterior derecho.

A los 55 días desde su ingreso se decide realizar toracotomía en hemitórax derecho. En el lóbulo inferior se constatan grandes cavitaciones con contenido de tipo caseoso. Además se observa cavitación en diafragma. Se envía material para citología y cultivos. Se agrega Isoniazida y Pirazinamida.

El laboratorio de Micología informa la observación de filamentos Gram (+) parcialmente ácido-resistentes en los exámenes microscópicos coloreados de la colección purulenta, compatibles con *Nocardia*. Se retira el tratamiento tuberculostático y se agrega Trimetoprima-Sulfametoxazol (30 mg/kg/día).

La paciente presenta cianosis distal, palidez cutaneomucosa, fiebre y mal estado general. La radiografía de tórax muestra opacidad en aumento en hemitórax izquierdo y mayor reexpansión del derecho.

El informe anatomopatológico indica imagen sugerente de tuberculosis avascular en severa desnutrición, diagnosticándose sin embargo bronconeumonía histioide con necrosis secundaria.

Con evolución tórpida y declinación de los parámetros vitales durante quince días, la paciente fallece por paro respiratorio y cardíaco.

El laboratorio de Micología confirma el desarrollo de cultivos positivos de *Nocardia asteroides*.

No se efectuó necropsia.

## ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

A partir del líquido obtenido por drenaje quirúrgico del absceso se realizaron extendidos coloreados con Gram y Kinyoun, lo que permitió la visualización de filamentos bacterianos ramificados, fragmentados y cuerpos cocobacilares Gram (+) parcialmente ácido-resistentes a la decoloración con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aq. 0.8% compatibles con *Nocardia*.

Siguiendo nuestra técnica de aislamiento como se describe en trabajos previos (10, 18), el material fue sembrado por quintuplicado en el medio de Czapeck líquido sin sacarosa con anzuelo parafinado estéril. Los tubos fueron incubados a 37°C. A partir de los 14 días comenzó a observarse un desarrollo anaranjado sobre el anzuelo parafinado, que fue traspasado a Sabouraud agar.



Agar glicerinado 5% y agar BHI, manteniéndose la misma  $t^{\circ}$  de incubación. A los pocos días, en todos los medios sembrados comenzó el desarrollo de colonias glabras, plegadas, de color anaranjado pálido. El examen microscópico de estas colonias mostró filamentos finos, ramificados y fragmentados en elementos bacilares y cocoides Gram (+), parcialmente ácido-resistentes.

Para su identificación se realizaron estudios morfológicos y fisiológicos (10, 18) que dieron los siguientes resultados: producción de ureasa (+); hidrólisis de gelatina y almidón (-); descomposición de xantina, hipoxantina, tirosina y caseína (-). Hubo desarrollo en gelatina 0.4% con acidez del pH, no hubo producción de ácido a partir de: arabinosa, inositol, lactosa, maltosa, melibiosa, ribitol, D-xilosa y D-galactosa.

La interpretación de estas pruebas permitió su identificación como *N. asteroides*.

## DISCUSION

Desde el primer caso documentado de nocardiosis en 1890, las infecciones por especies de *Nocardia* han sido reconocidas como una seria infección humana en aumento, que puede ser causa significativa de morbilidad (4).

Las especies de *Nocardia* son los principales agentes de micetomas humanos en Tucumán. Su aislamiento de suelos de distintas áreas nos permitió establecer su amplia distribución en la provincia (18). El 68% de las especies aisladas resultaron experimentalmente patógenas (19).

Quizás en nuestro medio, la baja incidencia de nocardiosis se debe a la falta de reconocimiento de la infección.

El desarrollo de cultivos puros de *N. asteroides* en todos los tubos, sembrados a partir de la colección purulenta del absceso, nos lleva a pensar que podría tratarse de un caso de nocardiosis oportunista asociado a tuberculosis.

Se ha estimado que el 5% de todos los pacientes con tuberculosis, también desarrollan nocardiosis y hay varios informes de infecciones mixtas a *Nocardia* y *Mycobacterium tuberculosis*. Las razones para esta combinación aún son desconocidas (4, 15, 16). En un estudio reciente (10), hemos detectado un 7.6% de cultivos positivos de *Nocardia* en pacientes con compromiso pulmonar crónico, en muestras enviadas únicamente para análisis bacteriológico de rutina. Resulta llamativa la prevalencia de *N. asteroides* en pacientes con tuberculosis (75%).

Nuestra paciente presentó como razones potenciales de inmunocompromiso, no sólo sus antecedentes de tuberculosis y la antibioticoterapia prolongada, sino también su desnutrición de segundo grado.

El caso que describimos resulta llamativo además

por la edad de la paciente ya que la afección es más frecuente en el varón adulto mayor de 40 años que en la mujer (4).

Como las manifestaciones clínicas, radiográficas o histopatológicas de nocardiosis no son específicas, su diagnóstico es difícil si no se recurre a estudios específicos de laboratorio (11, 13, 14).

El desafío, es descubrir la infección lo más tempranamente posible. Por ello consideramos de gran valor el diagnóstico presuntivo rápido basado en la demostración del microorganismo en los exámenes coloreados, para permitir al clínico comenzar un tratamiento tentativo hasta que el laboratorio pueda confirmar el diagnóstico.

Las especies de *Nocardia* requieren condiciones especiales de cultivo para su aislamiento, no realizados de rutina en los laboratorios de bacteriología (16). El aislamiento de cultivos puros de *Nocardia* a partir de materiales densamente contaminados con bacterias, tales como esputo y lavado bronquial, es una de las mayores dificultades. Las bacterias acompañantes, en especial las de crecimiento rápido, pueden opacar pequeños números de colonias de *Nocardia* cuyo crecimiento es más lento (2-4 semanas). Existe entonces el peligro de que los cultivos sean equivocadamente descartados antes de que pase el tiempo suficiente para su desarrollo. Este hecho, sumado al largo tiempo en su posterior identificación, son los mayores obstáculos para la detección de la infección (10, 17).

En el caso que nos ocupa, es probable que los cultivos de lavado bronquial resultaron negativos al ser procesados siguiendo la técnica de rutina en bacteriología de tuberculosis. La homogenización y los procesos de descontaminación de las muestras clínicas, pueden matar a estos agentes (13, 15, 17). Además la paciente recibió tratamiento antituberculoso cuando se procesaban las muestras.

En nuestros trabajos previos encontramos que el método del anzuelo parafinado, de rutina en los laboratorios de Micología, es el procedimiento más eficaz en comparación a los otros métodos de aislamiento de *Nocardia* desde la microbiota comensal, ya que estas últimas son incapaces de utilizar la parafina como única fuente de C.

Las nocardiosis, son difíciles de tratar y la mayoría de los antimicrobianos comúnmente usados para el tratamiento de los procesos neumónicos infecciosos, son ineficaces. Los éxitos terapéuticos han aumentado durante los últimos 10 años, quizás debido a una pronta administración de éstos, que incluyen, no sólo a Trimetoprima-Sulfametoxazol, sino también a Ciprofloxacina, Cefalotina, Cefotaxima, Amicacina e Imipenem. Aún así, un número significativo de pacientes fallecen, subrayando la necesidad de antimicrobianos de nueva generación junto a métodos diagnósticos más rápidos. El tratamiento



prolongado es indispensable para controlar la nocardiosis (4, 11).

Estas consideraciones nos llevan a las siguientes conclusiones:

- Es importante mantener un alto grado de sospecha clínica de nocardiosis en cualquier proceso neumónico infeccioso en pacientes inmunocomprometidos. Quizás la baja incidencia de nocardiosis se debe a la falta de reconocimiento de la infección.

- La detección de *Nocardia* debiera incluirse en el diagnóstico diferencial en pacientes cuyos cultivos iniciales son negativos.

- Promover un cambio de actitud en el laboratorio a fin de

que se incorpore de rutina la búsqueda de *Nocardia*.

- Enfatizar el valor de la demostración de los microorganismos en los exámenes microscópicos que permitan comenzar una terapia tentativa temprana.

- Implementar el método del anzuelo parafinado en las muestras clínicas sospechosas, evitando la digestión y la descontaminación previa.

- Destacar la necesidad de métodos diagnósticos más rápidos.

- Considerar sistemáticamente a las Micosis y a las Nocardiosis como parte del diagnóstico diferencial de la tuberculosis.

## REFERENCIAS

1. Almekinders, L. & Lachiewicz, P. (1989). *Nocardia* osteomyelitis. Case report and review of the literature. *Orthopedics* 12:1583-85
2. Balikian, J.; Herman, P. & Kopit, S. (1978). Pulmonary nocardiosis. *Radiology* 126:569-573
3. Beaman, B. L. & Beaman, L. (1994). *Nocardia* species host-parasite relationships. *Clin. Microbiol. Rev.* 7:213-264
4. Beaman, B. L. (1993). Nocardial infections. In: J.W. Murphy et al. (Eds.) *Fungal Infections and Immune Responses*. Plenum press. N.Y. 24: 533-554
5. Boiron, P.F.; Provost, F.; Cheveier, G & Dupont, B. (1992). Review on nocardial infections in France 1987-1990. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11:709-714
6. Borghi, A.; Mujica, M. & Ponesi, A. (1992). Nocardiosis cerebral debida a *N. asteroides*. *Rev. Arg. Micología* 15:3-6
7. Cherubin, S.E. (1992). Nocardiosis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 15:370-377
8. Douglas, R. M.; Grove, D.; Elliot, F.; Looke, D. & Jordan, A. (1991). Corneal ulceration due to *N. asteroides*. *Aust. N.Z.J. Ophthalmol* 19:317-320
9. Filice, G.A.; Beaman, B.L.; Krick, J. & Remington, F. (1980). Effects of human neutrophils and monocytes on *N. asteroides*: Failure of killing despite occurrence of the oxidative metabolic burst. *J. Infect. Dis.* 142: 432-438
10. Laborda, R.R. & Salim, R. (1995). Detección de especies de *Nocardia* aisladas de pacientes con compromiso pulmonar crónico. *Boletín Micológico* 10:33-36
11. McNeil, M. & Brown, J. (1994). The medically important aerobic Actinomycetes: Epidemiology and Microbiology. *Clin. Microbiol. Rev.* 7:357-417
12. Monacci, M. G. & Pons de Storni, L. (1984). Nocardiosis pulmonar. Descripción de un caso. *Rev. Arg. de Micología* 7:24-25
13. Murray, P.; Heeren, R. & Niles, A. (1987). Effect of decontamination procedures on recovery of *Nocardia* species. *J. Clin. Microbiol.* 25:2010 - 2011
14. Negroni, R.; Masini, R.; García, O. & Malliolo, E. (1991). Nocardiosis sistémica por *N. caviae* con signo-sintomatología preponderantemente hepática. *Rev. Arg. Micología* 14:24-25
15. Neimeister, R.; Patterson, N.; Cocklin, J. & Harada, G. (1971). The isolation of pathogenic fungi from sodium hydroxide-processed sputum specimens from patients suspected to have tuberculosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 54:201-203
16. Simpson, G.; Stinson, E.; Eggert, M. & Remington, J. (1981). Nocardial infections in the immunocompromised host: a detailed study in a defined population. *Clin. Infect. Dis.* 18:348-353
17. Stevens, D. (1983). Clinical and clinical laboratory aspects of nocardial infection. *J. Hyg.* 91:377-384
18. van Gelderen de Konaide, A.; de Laborda, R.R. & Salim, R. (1987). The natural occurrence of *Nocardia* in soil of Tucumán: Physiological characteristics. *Mycopath.* 99:15-19
19. -----; Almendro, G. & Silva, J. (1987). The experimental pathogenicity in Swiss mice of various strains of *Nocardia* isolated in soil of Tucumán (Argentina). *Mycopath.* 98:9-12