

Nocardia farcinica: desafíos diagnósticos y terapéuticos en un paciente mayor con bacteriemia

► María Serafina Ratti^{1a}, Rolando Noel Soloaga^{2b*}, Camila Asenzo^{1a}, Natalia Andrea Carrión^{3a}, Adriana Diez^{3a}, Tamara Mariel Eterovich^{1a}, Víctor Mamani^{1a}, Alejandra Margari^{4c}

¹ Bioquímica/o.

² Doctor en Bioquímica.

³ Bioquímica. Especialista en Microbiología Clínica.

⁴ Médica. Especialista en Infectología.

^a Servicio de Microbiología del Hospital Naval Pedro Mallo, Buenos Aires, Argentina.

^b Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

^c Servicio de Infectología del Hospital Naval Pedro Mallo, Buenos Aires, Argentina.

* Autor para correspondencia

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Resumen

La nocardiosis es una infección de distribución mundial y se asocia a bacilos gram positivos del género *Nocardia*. La presentación clínica varía ampliamente y puede afectar a cualquier sistema del cuerpo, principalmente la piel y tejidos subcutáneos, los pulmones y el sistema nervioso central. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 81 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, deterioro cognitivo, infarto agudo de miocardio con colocación de cuatro *stents*, aneurisma de aorta abdominal y colecistectomía previa, pero sin registro de tratamientos ni patologías que generaran inmunosupresión, con bacteriemia por *Nocardia farcinica* a partir de un foco infeccioso en piel y partes blandas que respondió favorablemente al tratamiento antimicrobiano y al control quirúrgico del foco infeccioso.

Palabras clave: *Nocardia farcinica*; Nocardiosis; Bacteriemia

Nocardia farcinica: diagnostic and therapeutic challenges in an elderly patient with bacteremia

Abstract

Nocardiosis is an infection of worldwide distribution and is associated with gram-positive bacilli of the genus Nocardia. The clinical presentation varies widely affecting any body system, mainly the skin and subcutaneous tissues, lungs and central nervous system. The case of an 81-year-old male patient is introduced here. He has a history of arterial hypertension, cognitive impairment, acute myocardial infarction with four stents, abdominal aortic aneurysm and previous cholecystectomy, but with no record of treatments or pathologies that generated immunosuppression. He presents with bacteremia caused by Nocardia farcinica originating from an infectious focus in the skin and soft tissues, which responded favourably to antimicrobial treatment and surgical management of the infectious site.

Keywords: *Nocardia farcinica*; Nocardiosis; Bacteremia

Nocardia farcinica: desafios diagnósticos e terapêuticos em um paciente idoso com bacteremia

Resumo

A nocardiose é uma infecção de distribuição mundial e está associada a bacilos gram-positivos do gênero Nocardia spp. A apresentação clínica varia

amplamente, afetando qualquer sistema do corpo, principalmente pele e tecidos subcutâneos, pulmões e sistema nervoso central. Apresenta-se o caso de um paciente do sexo masculino, 81 anos, com história de hipertensão arterial, comprometimento cognitivo, infarto agudo do miocárdio com colocação de quatro stents, aneurisma de aorta abdominal e colecistectomia prévia, mas sem registro de tratamentos ou patologias que gerassem imunossupressão com bacteremia por *Nocardia farcinica* a partir de um foco infeccioso em pele e tecidos moles que respondeu favoravelmente ao tratamento antimicrobiano e ao controle cirúrgico do foco infeccioso.

Palavras-chave: *Nocardia farcinica*; Nocardiose; Bacteremia

Introducción

La nocardiosis es una infección de distribución mundial y se asocia a bacilos gram positivos del género *Nocardia*. Estos bacilos son actinomicetos aerobios estrictos ubicuos que en general presentan ramificaciones y son parcialmente ácido-alcohol resistentes; la identificación de género por técnicas convencionales supone un desafío para el laboratorio de bacteriología y la identificación de especie requiere métodos como la espectrometría de masas y/o secuenciación de genes constitutivos (1).

La presentación clínica de la nocardiosis varía ampliamente y puede afectar a cualquier sistema del cuerpo, como la piel, los pulmones, el sistema nervioso central y, en casos menos frecuentes pero significativos, la sangre. Involucra principalmente a pacientes inmunocomprometidos, pero puede, en casos de inoculación traumática, también causar infecciones de tejidos blandos en pacientes inmunocompetentes. La enfermedad es difícil de tratar y pueden ser necesarios años o meses para erradicarla (1).

A continuación se presenta el caso de una diseminación hematogena de *Nocardia farcinica* en un paciente sin factores de riesgo para inmunosupresión aunque con diversas comorbilidades.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 81 años con antecedentes de hipertensión arterial, deterioro cognitivo por enfermedad de Parkinson avanzada, infarto agudo de miocardio con colocación de cuatro stents coronarios, aneurisma de aorta abdominal y colecistectomía previa, pero sin registro de tratamientos ni patologías que generaran inmunosupresión.

El paciente se admitió en el Hospital Naval Pedro Mallo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires por consultas recurrentes de infecciones del tracto urinario, acompañadas de astenia, adinamia y negativismo a la ingesta que lo llevaron a la postración. Se le diagnosticó inicialmente cistitis aguda y se inició tratamiento con cefalexina de 1 g/12 h por vía oral por urocultivos previos con *Klebsiella pneumoniae* sensible a dicho antibiótico. No se logró en el interrogatorio saber qué anti-

bióticos había recibido previamente a esta internación. Permaneció internado durante un mes en el servicio de Clínica Médica para estudio de una posible neoplasia que justificara el deterioro clínico y durante su permanencia presentó escaras sacras y trocánteras debido a la postración prolongada. Promediando la tercera semana de internación, el servicio tratante solicitó interconsulta con el Servicio de Infectología por febrícula, a pesar del tratamiento adecuado para la infección urinaria. En esta evaluación se evidenció la presencia de las escaras que se mencionaron y de una masa indurada, de aproximadamente 5 cm de diámetro en el gemelo izquierdo, sin eritema con edema circundante y dolor. Se tomó una muestra por biopsia para cultivo y anatomía patológica. Se realizó una tomografía computada de tórax, en búsqueda de posibles focos infecciosos y solo se evidenció derrame pleural bilateral y atelectasia pasiva, sin evidencia de nódulos o infiltrados.

En los análisis de laboratorio que se realizaron al ingreso se constató un recuento elevado de glóbulos blancos (17 900 células/mm³) y se repitió el urocultivo donde desarrolló nuevamente *K. pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* con recuentos de 10⁵ UFC/mL de ambos microorganismos por lo que se rotó el tratamiento a piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h, i.v.).

Se solicitó test de HIV que resultó no reactivo.

Se obtuvieron muestras de biopsia de la masa del gemelo que se enviaron para estudios microbiológicos (bacteriológico, micológico y para micobacterias) y dos muestras de hemocultivos en frascos aeróbicos (bioMérieux, Marcy, Francia) por presentar el paciente febrícula sin un foco infeccioso claro.

Materiales y Métodos

El estudio bacteriológico rutinario de la biopsia incluyó la siembra en agar sangre Columbia, agar chocolate (en atmósfera de 5-10% de CO₂), en CLDE y en caldo tioglicolato (ambos en atmósfera aeróbica). Todos los medios sólidos se incubaron a 35 °C por 72 h y el caldo por cinco días a la misma temperatura.

La coloración de Gram de la biopsia mostró abundante respuesta inflamatoria con neutrófilos, pero no se observaron bacterias.

A las 72 h de incubación se observaron bacilos gram positivos ramificados en uno de los frascos de hemocultivo, así como en los medios de cultivo de agar sangre, agar chocolate y en el caldo donde se sembró la muestra de biopsia. La coloración de Kinyoun confirmó que estos bacilos eran ácido-resistentes. Las colonias presentaban características distintivas: color blanco, textura rugosa y apariencia yesosa. El aislado se identificó como *Nocardia farcinica* mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF) con el equipo Microflex (Bruker Daltonics) con el software Flex Control (versión 3.4), MALDI *Biotyper Real Time Classification* (RTC) and *Offline Classification* (OC, versión 3.1), con un score de 2,09. Este mismo microorganismo se aisló tanto en los hemocultivos como en el cultivo de la muestra de biopsia.

Además, se hicieron pruebas de sensibilidad mediante un método epsilométrico (Etest, bioMérieux, Marcy, Francia); para ello se usó un inóculo de 0,5 de McFarland en medio de Mueller Hinton, que se incubó a 35 °C en atmósfera aeróbica por 24 h. El microorganismo fue sensible a amikacina (0,75 µg/mL), ciprofloxacina (0,094 µg/mL), imipenem (0,125 µg/mL), ceftriaxona (2 µg/mL), trimetoprima-sulfametoxazol ($\leq 0,5$ µg/mL), linezolid (0,38 µg/mL) y minociclina (0,5 µg/mL) (2).

En base a estos resultados el tratamiento se cambió a imipenem (500 mg/6 h, i.v.) y trimetoprima-sulfametoxazol (15-20 mg/kg/día por vía oral).

El paciente evolucionó con defervescencia de la curva térmica y mejoría de los parámetros de laboratorio, a pesar de lo cual tuvo que prolongar su estancia hospitalaria y falleció por causas relacionadas a sus antecedentes cardiológicos.

El Comité de Ética Humana de este hospital aprobó la publicación del caso clínico, así como la revisión de los registros médicos electrónicos y eximió del consentimiento informado para este estudio retrospectivo.

Discusión y Conclusiones

El género *Nocardia* fue descrito en 1889 por Trevisan; sin embargo, los primeros casos clínicos se publicaron a principios de 1900. En la actualidad hay alrededor de 109 especies de las cuales menos de la mitad tienen relevancia clínica (1).

Son bacilos gram positivos ramificados, con ácido resistencia parcial, presentan resistencia a la lisozima y son catalasa positivos (1). En los medios de cultivo pueden verse como colonias blancas con micelio aéreo, aunque *N. farcinica* puede mostrar colonias mucosas en los cultivos más jóvenes (1). En la actualidad, los métodos moleculares que se usan con más frecuencia son los que emplean PCR para la secuenciación de los ge-

nes *16S rRNA*, *gyrB*, *secA* y de otros como *hsp65*, *rpoB* y también *MLST* (*multilocus sequence typing*) y análisis del genoma completo, que se considera el método de referencia para la identificación a nivel de especie en este género, sobre todo cuando se presenta una similitud del 70% entre especies. Otro método se basa en la proteómica (MALDI-TOF) que permite la identificación en forma simple y en pocos minutos; sin embargo, puede ser necesario complementar con técnicas moleculares cuando se obtienen resultados de baja puntuación de confianza, especies que son filogenéticamente cercanas y para identificar aquellas que no están en la base de datos, por lo que resulta muy importante la actualización regular de las mismas (1) (3) (4). Puede haber diferencias en el rendimiento de acuerdo con el medio de cultivo del que se parte, pero la utilización de agar sangre Columbia demostró los mejores valores y en este caso fue el medio que se utilizó (4). Esta metodología puede presentar limitaciones con algunas especies menos frecuentes (*N. cyriacigeorgica*, *N. aobensis*, *N. testacea*) o para diferenciar especies dentro de ciertos complejos (*N. abscessus*, *N. brevicatena* - *N. paucivorans*, *N. transvalensis*) y es necesario complementarla con técnicas moleculares (1) (4). Aunque los distintos fabricantes presentan mejoras periódicas en las bases de datos, se demostró que el rendimiento se puede mejorar con el uso de éstas ampliadas por el usuario con respecto a la comercial (1) (4). *N. farcinica*, *N. brasiliensis*, complejo *N. nova* y *N. otitidiscaviarum* se identifican correctamente por medio de esta metodología aunque se comunicó alguna confusión con *N. brasiliensis* en muy pocas cepas (4). Una limitación de este estudio fue la imposibilidad de corroborar la identificación por técnicas genómicas.

Todas estas técnicas están reemplazando a la identificación bioquímica convencional, la que además lleva tiempo, lo que reduce su impacto clínico, son laboriosas y poco confiables, sobre todo para las nuevas especies (1) (2) (3) (4).

El diagnóstico serológico no es confiable para la identificación de estos microorganismos dado que hay reacciones cruzadas con *Mycobacterium*, *Rhodococcus* y otros géneros dentro de los actinomicetales (3).

Si bien el método recomendado por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) es la microdilución, las técnicas epsilométricas son una alternativa práctica para obtener la sensibilidad antibiótica; los antibióticos de primera línea a ensayar incluyen a amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, ciprofloxacina, claritromicina, imipenem, linezolid, minociclina, moxifloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol y tobramicina, en tanto que los de segunda línea son cefepima, cefotaxima y doxiciclina (1) (2). Los patrones de sensibilidad pueden ayudar a apoyar la identificación a nivel de especie y, por lo tanto, determinar la misma resulta de utilidad para este fin, además de servir para optimizar el tratamiento del paciente y aumentar las posibilidades

de éxito terapéutico. *N. farcinica* presenta resistencia natural a ceftriaxona, sin embargo, en este caso particular la cepa mostró sensibilidad *in vitro* (1) (2).

En infecciones humanas, el microorganismo se aísla con más frecuencia a partir de muestras respiratorias (lavado bronquial, lavado broncoalveolar, esputo), abscesos o drenajes de heridas y de sangre, en menor medida a partir de biopsias de cerebro, LCR o de muestras oculares (1) (3) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15).

La nocardiosis no se consideró desde el inicio en el paciente ya que a pesar de ser añoso y tener distintas comorbilidades, no tenía factores de inmunosupresión conocidos. Presentaba una lesión en la pierna con apariencia de masa tumoral que, dado el cuadro clínico, pasó inicialmente desapercibida por no presentar celulitis ni otro signo de infección evidente. La infección cutánea por *N. farcinica* fue un hallazgo a partir de la positivización de hemocultivos tomados por la persistencia de febrícula y mal estado clínico a pesar del tratamiento antibiótico que se administró debido a la infección urinaria.

Clínicamente es difícil distinguir la nocardiosis cutánea primaria de una lesión cutánea de otra etiología (1), por lo que resulta ventajoso para el diagnóstico de esta patología realizar un cultivo especializado y contar con herramientas como MALDI-TOF o con ensayos de biología molecular para la correcta y rápida identificación de estos microorganismos difíciles de identificar por pruebas fenotípicas.

Por otro lado, si bien no son habituales las formas diseminadas en pacientes sin evidencia de inmunosupresión, es importante el adecuado diagnóstico y tratamiento para evitar el impacto a otros órganos como el sistema nervioso central. En este caso, se descartó una lesión ocupante de espacio mediante resonancia magnética nuclear de encéfalo, pero no se pudo asegurar que no existiera diseminación a líquido pleural dada la imposibilidad de obtener una muestra del mismo debido al fallecimiento del paciente (1).

Fuentes de financiación

No se contó con fuentes de financiamiento externas al hospital.

Conflictos de intereses

Rolando Soloaga se desempeña además como *Senior Diagnostic Stewardship Specialist* de bioMérieux Argentina.

Correspondencia

Dr. ROLANDO NOEL SOLOAGA
Hospital Naval Pedro Mallo. Av. Patricias Argentinas 351, C1405 CABA, Argentina.
Universidad del Salvador. Av. Córdoba 1601, C1055AAG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: rsoloaga@yahoo.com

Referencias bibliográficas

1. Traxler RM, Bell ME, Lasker B, Headd B, Shieh WJ, McQuiston JR. Updated review on *Nocardia* species: 2006-2021. *Clin Microbiol Rev* 2022 Dec 21; 35 (4): e0002721.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd ed. Wayne, PA, EE.UU.: CLSI 2018.
3. Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog* 2018; 114: 369-84.
4. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *J Clin Microbiol* 2017; 56 (1): e01419-17.
5. Maggiorini C, Di Pierro I, Manta C, Maccari U, Galanti I, Scala R. *Nocardia* and lungs in COPD: beyond immuno-deficiencies. *COPD* 2015; 12: 315-9.
6. Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, Cox GM, Stout JE. Increasing *Nocardia* incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 347-54.
7. Schoen L, Santoro JD, Milla C, Bhargava S. Pulmonary nocardiosis in an immunocompetent patient with cystic fibrosis. *Case Rep Pulmonol* 2015; 2015: 984171.
8. Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4497-501.
9. Betrán A, Villuendas MC, Rezusta A, Pereira J, Revillo MJ, Rodríguez-Nava V. Clinical significance, antimicrobial susceptibility and molecular identification of species isolated from children with cystic fibrosis. *Braz J Microbiol* 2016; 47: 531-5.
10. Wang D, Hu MT, Liu WJ, Zhao Y, Xu YC. Bacteremia caused by *Nocardia farcinica*: a case report and literature review. *BMC Infect Dis* 2024 Apr 8; 24 (1): 381.
11. Budzik JM, Hosseini M, Mackinnon AC Jr, Taxy JB. Disseminated *Nocardia farcinica*: literature review and fatal outcome in an immunocompetent patient. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13 (3): 163-70.
12. Li F, Wang J, Chen C, Yang H, Man R, Yu S. Otomastoiditis caused by *Nocardia farcinica*: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2023; 20: 1455613231165166.
13. Thakur A, Eapen J, Cherian SS. Septic arthritis by *Nocardia farcinica*: case report and literature review. *ID-Cases* 2022; 31: e01668.
14. Schiff TA, McNeil MM, Brown JM. Cutaneous *Nocardia farcinica* infection in a nonimmunocompromised patient: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (6): 756-60.
15. Shirani K, Mohajeri F. *Nocardia farcinica* isolated meningitis in a patient with Behçet's disease: case report and literature review. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 (4): 381-3.

Recibido: 31 de octubre de 2024

Aceptado: 13 de enero de 2025