

Original Breve

Rocío Trastoy¹
Tamara Manso¹
Xana García¹
Gema Barbeito¹
Daniel Navarro¹
Pedro Rascado²
M^a Luisa Pérez del Molino¹

Coinfección pulmonar por *Nocardia cyriacigeorgica* y *Aspergillus fumigatus*

¹Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España.

²Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España.

RESUMEN

Introducción. La nocardiosis pulmonar es una infección poco frecuente causada por bacterias grampositivas aerobias del género *Nocardia*. *Nocardia* sp. son microorganismos ambientales de distribución ubicua. Se han descrito unas 50 especies de *Nocardia* y 30 de ellas se sabe que causan infección en seres humanos. *Nocardia cyriacigeorgica* se describe por primera vez en 2001.

Caso clínico. Presentamos un caso de infección por *N. cyriacigeorgica* en paciente con historia de linfoma no Hodgkin de células B y diabetes mellitus. Los hallazgos microbiológicos reflejan una posible coinfección por *N. cyriacigeorgica* y *Aspergillus fumigatus*.

Conclusiones. Los datos de factores de riesgo y antecedentes son fundamentales para detectar el crecimiento de *Nocardia* sp. en el laboratorio. Por otra parte, el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva es particularmente controvertida, especialmente en los paciente de unidades de cuidados intensivos. Teniendo todo en cuenta, presentamos un caso de una posible coinfección por *N. cyriacigeorgica* and *A. fumigatus* en un paciente crítico.

Palabras clave: *Nocardia cyriacigeorgica*, *A. fumigatus*, nocardiosis pulmonar, aspergilosis, cuidados intensivos.

Pulmonary co-infection due to *Nocardia cyriacigeorgica* and *Aspergillus fumigatus*

ABSTRACT

Introduction. Pulmonary nocardiosis is an uncommon pulmonary infection caused by aerobic gram-positive bacteria of the genus *Nocardia*. *Nocardia* sp. are environmental organisms spread worldwide. Approximately 50 *Nocardia* species have been described to date, about 30 of which are known to cause human disease. *Nocardia cyriacigeorgica* was first reported in 2001.

Case report. We report a case of infection caused by *N. cyriacigeorgica* in a patient with B-cells non-Hodgkin lymphoma and diabetes mellitus. The microbiological findings reflect a possible co-infection by *N. cyriacigeorgica* and *Aspergillus fumigatus*.

Conclusions. Patient's background and information related to risk factors are essential to detect the growth of *Nocardia* sp. in the laboratory. Furthermore, diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis is particularly controversial, especially in intensive care units patients. Taking everything into account, we will discuss a possible co-infection by *N. cyriacigeorgica* and *A. fumigatus* in a critically ill patient.

Keywords: *Nocardia cyriacigeorgica*, *A. fumigatus*, pulmonary nocardiosis, aspergillosis, intensive care.

INTRODUCCIÓN

La nocardiosis pulmonar es una infección pulmonar poco frecuente causada por una bacteria aerobia grampositiva del género *Nocardia*¹. Aparece predominantemente como una infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, preferentemente en aquellos con defectos en la inmunidad celular como pacientes infectados por el VIH² y pacientes que reciben tratamientos sistémicos de larga duración como esteroides e inmunosupresores. Sin embargo, la nocardiosis pulmonar tam-

Correspondencia:
Rocío Trastoy
Servicio de Microbiología y Parasitología.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
Travesía de Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.
E-mail: trastoy.rocio@gmail.com

bién puede afectar a pacientes inmunocompetentes sin ninguna enfermedad de base^{3,4}.

Dentro de las infecciones causadas por *Nocardia* sp. las de localización pulmonar son las más frecuentes, presentando una alta tasa de mortalidad que oscila entre un 14% a un 40%⁵, aumentando hasta un 60-100% en los casos en los que hay diseminación al sistema nervioso central (SNC)⁵.

Nocardia sp. son bacilos grampositivos ramificados que pertenecen a la familia *Nocardiaceae*, junto al género *Rhodococcus*, dentro del suborden *Corynebacterineae* de *Actinobacteria*. Las bacterias del género *Nocardia* tienen una pared celular similar a la de *Mycobacterium* sp. pero con cadenas cortas de ácidos micólicos⁶. Son microorganismos ambientales de distribución ubicua aunque algunas especies tienen una prevalencia variable en distintas áreas geográficas⁶. *Nocardia cyriacigeorgica* se describe por primera vez en 2001 en un paciente con bronquitis crónica⁷.

Presentamos un caso de infección por *N. cyriacigeorgica* en paciente con historia de linfoma no Hodgkin de células B y diabetes mellitus. La paciente ingresa en el hospital con una neumonía comunitaria con insuficiencia respiratoria aguda. Los hallazgos microbiológicos reflejan una posible coinfección por *N. cyriacigeorgica* y *Aspergillus fumigatus*.

CASO CLÍNICO

Mujer de 81 años con antecedentes de linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado gastroduodenal estadio IV con infiltración de médula ósea. Tras recibir varios ciclos de quimioterapia la paciente es tratada con interferón-alfa tres veces por semana durante dos años. Y cuatro años más tarde presenta una recidiva pulmonar y gástrica por lo que recibe tratamiento quimioterápico (seis ciclos de CNOP: ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina y prednisona.) con remisión completa diez años antes del ingreso.

Otros antecedentes a tener en cuenta es la detección de bronquiectasias en un TAC previo y que se trata de una paciente diabética con síndrome ansioso-depresivo e histerectomizada.

La paciente acude a urgencias en varias ocasiones con síntomas respiratorios. Presenta congestión nasal, tos sin expectoración, malestar general y dolor torácico anterior y posterior, continuo y que empeora con los movimientos. En un principio es diagnosticada de probable infección vírica pero debido a la persistencia de los síntomas se decide tratar con levofloxacino (500 mg vía intravenosa cada 24 horas) y luego con cefditoren y corticoides orales (prednisona 30mg/día) e inhalados (budesonida). Finalmente la paciente es ingresada en medicina interna con un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad radiológicamente atípica.

En las exploraciones al ingreso destaca una leucocitosis (17.400/mm³) con 86% de neutrófilos y 3% de cayados; hemoglobina 9,2 g/dl (VCM 83 fL), plaquetas 581.000/mm³ y VSG 120 mm. La radiografía de tórax refleja opacidades alveolares

en la práctica totalidad del hemitórax derecho y más dudosas en el tercio inferior del hemitórax contralateral.

En el laboratorio de Microbiología se descarta infección por virus *Influenza* A y B por técnicas de inmunocromatografía y se hace detección de antígenos en orina tanto de *Streptococcus pneumoniae* (Alere BinaxNOW®) como de *Legionella pneumophila* (Letitest®), siendo ambos negativos.

Al tercer día del ingreso se añade ceftriaxona (2 g vía intravenosa cada 24 horas) debido a la persistencia de leucocitosis con neutrofilia y el empeoramiento de la auscultación.

En el cuarto día del ingreso el Servicio de Microbiología informa de presencia de hifas fúngicas tabicadas en el esputo.

Ante la evolución desfavorable y la persistencia de insuficiencia respiratoria se cambia el tratamiento empírico y se traslada la paciente a la UCI. Se sustituye la ceftriaxona por meropenem (1 g vía intravenosa cada 8 horas) mientras se mantiene el levofloxacino y se añade voriconazol (200 mg vía intravenosa cada 12 horas) y oseltamivir (75 mg cada 12 horas).

Al ingreso en la UCI persiste la insuficiencia respiratoria hipoxémica. La analítica muestra leucocitosis con predominio de neutrófilos (94,9%) y la radiografía de tórax presenta un empeoramiento de las lesiones alveolares, especialmente en la base pulmonar izquierda.

En el tercer día de estancia en la UCI se hace un TAC en el que se observan lesiones multifocales afectando bilateralmente a ambos pulmones, en forma de consolidación, infiltrados y nódulos centrilobulillares. La consolidación de mayor tamaño se encuentra en el LIII y juntamente con las demás de mayor tamaño muestran una característica donde coexisten áreas hipodensas con broncograma y estructuras vasculares realzadas ("signo del angiograma"). Estas opacidades aunque comúnmente visualizadas en el carcinoma bronquioloalveolar no es patognomónico del mismo, pudiendo verse también en otras entidades, como linfoma pulmonar o neumonía bacteriana, entre otros. También presenta un ligero derrame pleural.

Al principio de la estancia en la UCI se intenta la ventilación no invasiva mejorando en las primeras horas para posteriormente deteriorarse precisando ventilación invasiva. Se realiza broncoscopia con obtención de broncoaspirado y lavado broncoalveolar para descartar recidiva del linfoma. La paciente presenta neumotórax izquierdo como complicación de la broncoscopia y precisa intubación. Se retiran aspirados traqueales posteriormente.

Los informes de Anatomía Patológica no reflejan presencia de células atípicas en ninguna de las muestras remitidas a dicho servicio (lavado broncoalveolar, broncoaspirado y aspirado traqueal). No se envía muestra de biopsia para descartar la recidiva del linfoma.

El Servicio de Microbiología informa al quinto día del aislamiento de *A. fumigatus* y *N. cyriacigeorgica* en aspirado traqueal y broncoaspirado. A la vista de los resultados se añade cotrimoxazol (800/160 mg vía intravenosa cada 8 horas) mientras se mantiene el meropenem, por tratarse de una paciente

inmunodeprimida, y voriconazol, debido al aislamiento de *A. fumigatus* en varias muestras respiratorias y a la positividad del antígeno de galactomanano en suero (positivo, fuera de rango de cálculo >6,0 ng/ml).

Tras el aislamiento, se procedió a la identificación de la bacteria por técnicas de proteómica (MALDI-TOF Bruker®) obteniendo un resultado de *N. cyriacigeorgica* con un score de 1,927. Dado que en nuestra base de datos están introducidos 17 espectros de dicha especie, consideramos la identificación como aceptable. Posteriormente se realizó el antibiograma de la bacteria por el método de E-test en medio de cultivo BD Muller Hinton Agar with 5% Sheep Blood®, siendo sensible a cefotaxima (0,094 mg/L), meropenem (1,5 mg/L), amikacina (0,19 mg/L), linezolid (0,50 mg/L) y trimetoprim-sulfametoxazol (0,023 mg/L).

Durante la estancia en la UCI la paciente tiene varias complicaciones, entre ellas una bacteriemia asociada a catéter. En los hemocultivos y en el cultivo de la vía yugular se aísla *Staphylococcus epidermidis* por lo que se trata con teicoplanina (400 mg cada 24 horas) y se retira dicha vía.

La paciente tiene criterios de distrés respiratorio del adulto por lo que precisa ventilación mecánica prolongada. Se procede a la extubación un mes después del traslado a la UCI y se decide la limitación del esfuerzo terapéutico.

DISCUSIÓN

Nocardia sp. son bacilos grampositivos ramificados con cadenas cortas de ácidos micólicos y de crecimiento generalmente lento. Se han descrito unas 50 especies de *Nocardia* y 30 de ellas se sabe que causan infección en seres humanos⁶.

La identificación de *Nocardia* spp. en el laboratorio y su diferenciación de micobacterias no tuberculosas puede ser un reto y un gasto importante de tiempo cuando se usan métodos tradicionales de cultivo y quimiotaxonómicos. Por ello, en 1988 Wallace et al. propusieron una clasificación de las especies del género *Nocardia* basándose en diferencias en el patrón de sensibilidades antibióticas que se permitía discernir entre especies que antes se incluían en *N. asteroides complex*⁸. Más recientemente, la identificación y taxonomía de *Nocardia* spp. ha sido mejorada por métodos moleculares como el análisis de la secuencia del gen ARN16S y *hsp65*⁶. Se han revisado colecciones de aislamientos clínicos y se ha visto que muchos de ellos son especies nuevas que antes no éramos capaces de diferenciar, como *N. cyriacigeorgica*, descrita por primera vez en 2001. Sin embargo, muy pocas historias clínicas completas de infección por *N. cyriacigeorgica* han sido publicadas hasta la fecha⁹⁻¹⁴.

La nocardiosis pulmonar es la infección más frecuente causada por las especies del género *Nocardia*. La evidencia muestra varios factores de riesgo que predisponen a padecer una infección por *Nocardia* sp. como son el uso de inmunosupresores, trasplante de órgano y la diabetes mellitus¹⁴. Enfermedades pulmonares preexistentes como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias también son factores de riesgo para la nocardiosis pulmonar^{3,5,9,15,16}.

En nuestro caso la paciente reúne varios de estos factores de riesgo; diabetes, bronquiectasias y se puede considerar una paciente inmunodeprimida, aunque no se llegó a establecer el diagnóstico de recidiva del linfoma, a tratamiento con corticoides.

Los datos de factores de riesgo y antecedentes son fundamentales para detectar el crecimiento de *Nocardia* sp. en el laboratorio pues puede crecer lentamente y tardar hasta 4 semanas en aparecer⁹. Por ello es de especial importancia una alta sospecha clínica que lleve a mantener los cultivos de muestras respiratorias durante un tiempo más largo de lo habitual.

La ausencia de datos clínicos que hagan sospechar una nocardiosis pulmonar puede ser la causa del bajo número de aislamientos de *Nocardia* sp.

El tratamiento de primera línea para la nocardiosis pulmonar es trimetoprim-sulfametoxazol. Amikacina, imipenem, cefalosporinas de tercera generación, minociclina, netilmicina y amoxicilina/clavulánico son también activos *in vitro* frente a *Nocardia* sp.⁵.

Sin embargo, no se han realizados estudios controlados prospectivos y no aleatorizados para saber cuál es el tratamiento más adecuado, la vía de administración y la duración de éste^{3,6}. Por ello, es importante testar *in vitro* las sensibilidades a otros antibióticos alternativos para ver si son eficaces frente a *Nocardia* spp. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomienda en su documento para micobacterias y otras actinomicetes aeróbicos que todos los aislamientos clínicamente relevantes de *Nocardia* spp. sean testados para ver las sensibilidades de múltiples agentes antimicrobianos¹⁷.

Sin embargo existe algún caso recogido con resultado satisfactorio del tratamiento de la nocardiosis pulmonar con trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg trimetoprim/ 800 mg sulfametoxazol 4 veces al día) durante un año¹⁸. En el caso de nuestra paciente aunque el tratamiento fue adecuado no se consiguió la resolución satisfactoria del cuadro clínico.

En relación al aislamiento de *A. fumigatus* en muestras respiratorias, aunque se le administra a la paciente tratamiento antifúngico, hay que decir que no cumple los criterios básicos de aspergilosis pulmonar invasiva.

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva (API) es complicado. En pacientes severamente inmunodeprimidos según la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) la API se clasifica en probada, probable y posible, basándose en los factores del huésped y la presentaciones clínica y radiológica, así como en la evidencia micológica¹⁹. Sin embargo, para los pacientes de las unidades de críticos esta clasificación presenta varios problemas²⁰. Principalmente, los criterios para la clasificación están validados únicamente para pacientes inmunodeprimidos. La biopsia de pulmón no es posible obtenerla en la mayoría de éstos pacientes y las radiografías en pacientes con ventilación mecánica son de difícil interpretación.

Para solucionar estos problemas en 2012 Blot et al. proponen un algoritmo clínico para el diagnóstico de la API en

pacientes críticos²⁰. Además la epidemiología de las infecciones fúngicas invasivas está cambiando y el espectro de pacientes en riesgo para la aspergilosis invasiva se está expandiendo para incluir a pacientes en la unidad de cuidados intensivos (especialmente pacientes cirróticos), unidad de quemados y traumatología²⁰.

El papel del galactomanano en suero y lavado broncoalveolar para el diagnóstico de aspergilosis invasiva está bien establecido en pacientes hematológicos. Sin embargo, el papel de este biomarcador en otros pacientes con riesgo de aspergilosis invasiva no está bien definido debido a las variaciones significativas en los resultados observados en estos pacientes¹⁹. La determinación de galactomanano en suero es menos útil para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes críticos, mientras que el galactomanano en lavado broncoalveolar parece tener un valor diagnóstico más adecuado en esta población¹⁹.

Podemos concluir que la paciente no cumple estrictamente los criterios básicos de API pero es una paciente inmunodeprimida en situación crítica con varios aislamientos de *A. fumigatus* en muestras respiratorias y un resultado positivo de galactomanano en suero, por lo que se decidió dar tratamiento antifúngico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beaman BL, Beaman L: *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 213-64
2. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, Fischl MA, Dickinson GM, Yamaguchi E et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 18:348-53
3. Wilson JW: Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 403-7.
4. Peleg AY, Husain S, Qureski ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1307-14.
5. Martínez Tomas R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Valles Tarazona JM, Modesto Alapont M et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007; 12: 394-400.
6. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. Based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 259-82.
7. Yassin AF, Rainey FA, Steiner U. *Nocardia cyriacigeorgica* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 1419-23.
8. Wallace RJ, Steele LC, Sumter G, Smith JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1776-9.
9. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Fujiwara H, Nishimura T et al. Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in patients with *Mycobacterium avium complex* lung disease: two case reports. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:684.
10. Cargill JS, Boyd GJ, Weightman NC. *Nocardia cyriacigeorgica*: a case of endocarditis with disseminated soft-tissue infection. *J Med Microbiol* 2010; 59:224-30.
11. Alp E, Yildiz O, Aygen B, Sumerkan B, Sari I, Koc K, et al. Disseminated nocardiosis due to unusual species: two case reports. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:545-8.
12. Barnaud G, Deschamps C, Manceron V, Mortier E, Laurent F, Bert F, et al. Brain abscess caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4895-7.
13. Elsayed S, Kealey A, Coffin CS, Read R, Megran D, Zhang K. *Nocardia cyriacigeorgica* septicemia. *J Clin Microb* 2006; 44:1921-4.
14. Maraki S, Panagiotaki E, Tsopanidis D, Scoulica E, Miari NM, Hainis K, et al. *Nocardia cyriacigeorgica* pleural empyema in an immunocompromised patient. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56:333-5.
15. Alavi Darazam I, Shamaei M, Mobarhan M, Ghasemi S, Tabarsi P, Motavasseli M, et al. Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15:436-9.
16. Garcia-Bellmunt L, Sibila O, Solanes I, Sanchez-Reus F, Plaza V. Pulmonary Nocardiosis in Patients with COPD: Characteristics and Prognostic Factors. *Arch Bronconeumol* 2012; 48:280-5.
17. NCCLS. 2003. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes. Approved standard. NCCLS document M24-A. NCCLS, Wayne, Pa.
18. Hizel K, Caglar K, Cabadak h, Külah C. Pulmonary nocardiosis in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Infection* 2002; 30:243-5.
19. Marisa H. Miceli, Johan Maertens. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:650-61.
20. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56-64.