

REPORTE DE CASO

ABSCESO CEREBRAL POR *Nocardia* sp. EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE EN EL PERÚ: REPORTE DE CASO

Pamela Huamaní-Charagua^{1,2,a}, Jesús Portocarrero-Nieto^{1,3,a},
Gian Marco Arango-Rojas^{1,b}, Alan Latorre^{1,c}, Stalin Vilcarromero^{1,3,a}

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico cirujano ^b médico infectólogo ^c médico patólogo

RESUMEN

La nocardiosis cerebral es una entidad rara que ha sido reportada principalmente en inmunosuprimidos, y en la actualidad no se dispone de guías clínicas que recomienden un tratamiento de primera línea. Presentamos el caso de un adulto mayor, inmunocompetente, con cuadro de encefalopatía y hemiparesia izquierda, asociado a lesiones compatibles con absceso cerebral múltiple y sugerente de etiología infecciosa. Recibió, inicialmente, tratamiento para la tuberculosis, absceso bacteriano y toxoplasmosis, sin respuesta clínica favorable. Se inició un tratamiento empírico para la nocardiosis con meropenem y trimetoprim/sulfametoxazol, y se logró mejoría clínica e imagenológica. La ocurrencia de eventos adversos obliga el uso temporal de medicamentos alternativos. Se resaltan algunos criterios a considerar para incluir la nocardiosis en el diagnóstico diferencial en los casos de absceso cerebral múltiple y se mencionan los métodos diagnósticos de laboratorio y los fármacos para iniciar un tratamiento empírico.

Palabras clave: Nocardiosis; Absceso; Encéfalo; Inmunocompetente; Diagnóstico; Terapéutica (fuente: DeCS BIREME).

BRAIN ABSCESS DUE TO *Nocardia* sp. IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT IN PERU: A CASE REPORT

ABSTRACT

Cerebral nocardia infections is a rare entity, which has been mainly reported in immunosuppressed patients. Currently, there are no clinical guidelines for first-line treatment. Our case refers to an older immunocompetent adult, with encephalopathy and left hemiparesis, associated with lesions compatible with multiple brain abscess and suggestive of infectious etiology. He initially received treatment for tuberculosis, bacterial abscess, and toxoplasmosis, without a favorable clinical response. An empirical treatment for nocardiosis started, by using meropenem and trimethoprim / sulfamethoxazole, and clinical and imaging improvement was achieved. The occurrence of adverse events forces the temporary use of alternative medications. We highlight some criteria for including nocardiosis in the differential diagnosis in cases of multiple brain abscess and mention laboratory diagnostic methods and drugs to initiate empirical treatment.

Keywords: Nocardia infections; Abscess; Brain; Immunocompetent; Diagnosis; Therapeutics (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La *Nocardia* spp. es un bacilo grampositivo de distribución ubicua que causa infrecuentemente enfermedad en el humano ⁽¹⁾. Se ha asociado a estados de inmunosupresión como diabetes *mellitus*, enfermedades autoinmunes, enfermedad crónica (renal, pulmonar), postrasplante hematopoyético y de órgano sólido ^(2,3).

La inhalación o la inoculación directa son los principales mecanismos de transmisión y se reporta mayor afectación del pulmón (62-86%) ⁽⁴⁾. En los casos extrapulmonares, el sistema

Citar como: Huamaní-Charagua P, Portocarrero-Nieto J, Arango-Rojas G, Latorre A, Vilcarromero S. Absceso cerebral por *Nocardia* sp. en un paciente inmunocompetente en el Perú: reporte de caso. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;38(3):463-6. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.383.7330>.

Correspondencia:
Stalin Vilcarromero,
stalinvil@gmail.com

Recibido: 11/02/2021
Aprobado: 23/06/2021
En línea: 15/09/2021

nervioso central (SNC) es el principal órgano implicado ⁽⁵⁾. La nocardiosis cerebral es muy rara y puede ser primaria en un 10% ⁽⁶⁾. La presentación clínica de nocardiosis en el SNC es inespecífica y de curso insidioso. Principalmente, se ha descrito déficit focal, cefalea, fiebre y convulsiones ⁽³⁾. La presencia de abscesos cerebrales es el principal hallazgo radiológico ⁽⁷⁾. Se sabe que el absceso cerebral por *Nocardia* spp. constituye el 2% de todos los abscesos cerebrales ⁽⁸⁾.

Al ser la *Nocardia* spp. de crecimiento lento, los métodos microbiológicos suelen demorar de 3 a 14 días en dar un resultado positivo ⁽¹⁾. La identificación molecular no siempre es posible en escenarios de recursos limitados. Todo esto podría suponer un retraso en el tratamiento oportuno. Además, no existen guías clínicas que sustenten un manejo estandarizado; sin embargo, cinco clases de antibióticos son utilizados como terapia inicial: carbapenémicos (imipenem y meropenem), trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), linezolid, amikacina y cefalosporinas ^(4,9).

No existen reportes previos de nocardiosis cerebral en el Perú. Por tal motivo, presentamos el primer caso de nocardiosis cerebral en un paciente inmunocompetente procedente de la amazonia peruana.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 73 años, procedente de la ciudad de Pucallpa, docente jubilado, con antecedente de hipertensión arterial y con servicios de saneamiento parcialmente adecuados, cercano a zonas de estancamiento de agua de lluvia y a un mercado comunitario.

El cuadro inicia dos semanas antes de su ingreso a hospitalización con alteración caracterizada por tendencia al sueño

e irritabilidad, que fue progresando hasta ser encontrado en el suelo, soporoso con relajación de esfínteres y hemiparesia izquierda, motivo por el cual es referido a un hospital en Lima. En el examen neurológico se le encuentra desorientado en tiempo, espacio, agitado, bradilálico, con hemiparesia izquierda y sin signos meníngicos. Se le realiza una tomografía (TAC) cerebral con contraste y una resonancia magnética (RMN) (Figura 1), donde se evidencian lesiones heterogéneas bilaterales, supratentoriales, asimétricas, captadoras de contraste en anillo y con abundante edema vasogénico circundante, sugestivos de etiología infecciosa. Los exámenes auxiliares de ingreso no fueron contributivos.

Se inició una terapia empírica para toxoplasmosis y tuberculosis cerebral, con TMP-SMX, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, además de corticoterapia por la hipertensión endocraneal asociada. Sin embargo, su evolución clínica es estacionaria; persiste el estado soporoso y febril. A las dos semanas se decidió incluir un tratamiento para el absceso cerebral bacteriano con ceftriaxona y metronidazol. Para el diagnóstico etiológico se realizó la biopsia estereotáxica cerebral, cuyos resultados de cultivos para gérmenes comunes, hongos y *Mycobacterium tuberculosis* (GenXpert) fueron negativos. Además, los exámenes para detectar coinfecciones por VIH, HTLV, hepatitis B y C, así como para marcadores reumatológicos tuvieron resultados negativos. La TAC de barrido y los marcadores tumorales fueron negativos. Cabe mencionar la presencia de una lesión nodular menor de 10 mm en parénquima pulmonar, que no requirió biopsia por su localización y tamaño.

Al no observar mejoría clínica ni imagenológica, después de una reunión clínica entre radiología e infectología se decidió iniciar un tratamiento empírico para nocardiosis cerebral

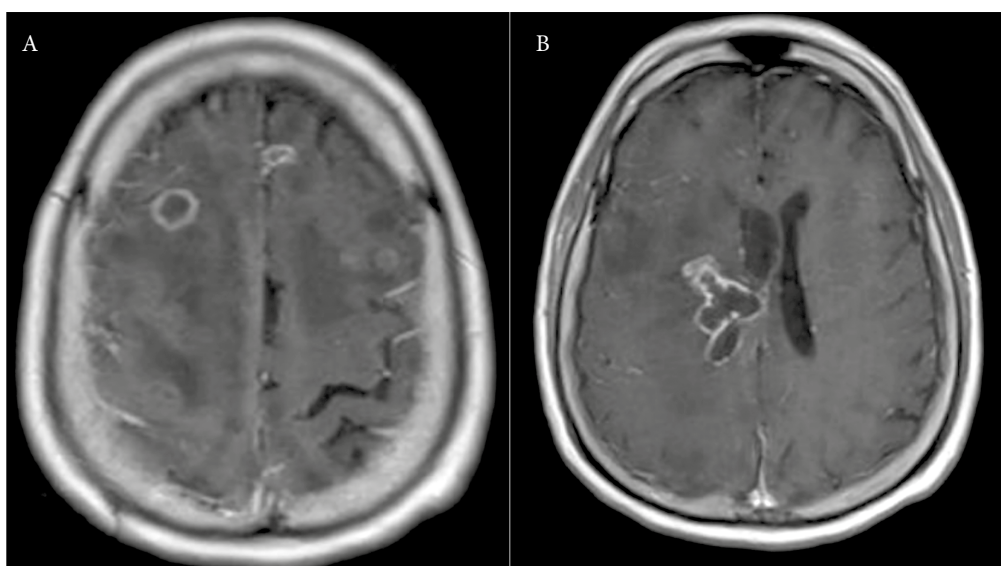


Figura 1. Resonancia magnética T1 con gadolinio: A) lesiones subcorticales bilaterales con captación de contraste en anillo de contenido líquido y con abundante edema vasogénico perilesional; B) el mismo tipo de lesiones a nivel del cuerno posterior del ventrículo lateral derecho que lo colapsa y dilata la asta anterior.

con meropenem 2 g cada ocho horas más TMP-SMX a dosis 15 mg/kg/día; asimismo, se disminuyeron, de forma gradual, los corticoides y se suspendió el tratamiento para tuberculosis. Posteriormente, los resultados de anatomía patológica reportaron bacilos filamentosos grampositivos sugerentes de *Nocardia* spp. (Figura 2). Después de ocho semanas de su ingreso hospitalario y cuatro semanas de tratamiento para nocardiosis cerebral, se observó una evolución clínica e imagenológica favorable. Se observó una mejor respuesta verbal y motora al estímulo, reconoce parcialmente a su familiar y la RMN cerebral de control mostró la disminución de las lesiones y del edema circundante.

Sin embargo, a la sexta semana de tratamiento, presentó falla renal aguda, hiperkalemia y anemia que se atribuyó al uso prolongado de TMP-SMX, por lo que se suspende dicho antibiótico y, alternativamente, se inició el tratamiento con linezolid 600 mg cada doce horas. Una semana después mejoró su función renal, sin necesidad de hemodiálisis, y se decidió retomar el tratamiento con meropenem y TMP-SMX. El paciente continuó el tratamiento para *Nocardia* spp. con evolución clínica favorable (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El presente caso resalta la importancia de los aspectos a considerar para incluir a la nocardiosis en el diagnóstico diferencial de los abscesos cerebrales múltiples, así como la necesidad de un tratamiento empírico temprano mientras se procura identificar la especie de *Nocardia* sp. y, de ese modo, optimizar un manejo antimicrobiano dirigido.

Con respecto a los factores de riesgo para nocardiosis, a excepción del grupo etario, nuestro paciente no tenía evidencia de inmunosupresión. Por ende, la presunción diagnóstica no surgió inicialmente. Estudios recientes reportan que hasta un 20% de los pacientes con nocardiosis y un tercio de los pacientes con compromiso del SNC son

inmunocompetentes ^(4,10). Además, se ha postulado que muchos de estos pacientes inmunocompetentes podrían tener realmente una inmunodeficiencia primaria no identificada ⁽⁴⁾.

La lesión extrapulmonar más frecuente de nocardiosis es el absceso cerebral múltiple ^(1,4) y, cuando está acompañada de una lesión pulmonar, en muchas ocasiones es confundida con otras patologías como tuberculosis o neoplasias. La presencia de lesiones en ambas localizaciones debería sugerir el diagnóstico de nocardiosis. La formación de abscesos cerebrales es el principal hallazgo reportado en nocardiosis cerebral ⁽⁷⁾. Se han documentado lesiones en anillo con realce sugerentes de abscesos cerebrales (93%), de las cuales 50% eran múltiples y 50% presentaban edema y producían efectos de masa ⁽³⁾. Estas características estaban presentes en las lesiones de nuestro paciente, pero debido a su pobre especificidad condujeron a otros diagnósticos diferenciales.

En el abordaje de lesiones cerebrales múltiples se deben incluir principalmente causas infecciosas. Entre las parasitarias, debemos considerar toxoplasmosis, caracterizada por lesiones múltiples similares que usualmente responden a la prueba terapéutica con TMP-SMX ⁽¹¹⁾. Entre las bacterianas, debemos descartar los abscesos cerebrales bacterianos de origen odontogénico; y en el contexto de un cuadro neurológico subagudo con o sin focalización, especialmente en áreas endémicas como la nuestra, se debe descartar tuberculosis ⁽¹²⁾. Finalmente, debido al grupo etario, se debe considerar neoplasia de origen primario o metastásicas.

Para el diagnóstico microbiológico, el examen directo mediante tinción de Gram y Zielh Nielsen modificado y el cultivo son los más accesibles ^(1,4). Los métodos de secuenciación genética a partir de muestras clínicas tales como de esputo o tejido adquieren importancia al discriminar diversas especies por medio de genes como 16S rRNA, secA1, hsp65, gyrA, rpoB ⁽¹³⁾. Nuestro escenario hospitalario no dispone de métodos moleculares y los métodos microbiológicos suelen tardar hasta 14 días. En ese sentido, esperar el aislamiento para iniciar el tratamiento

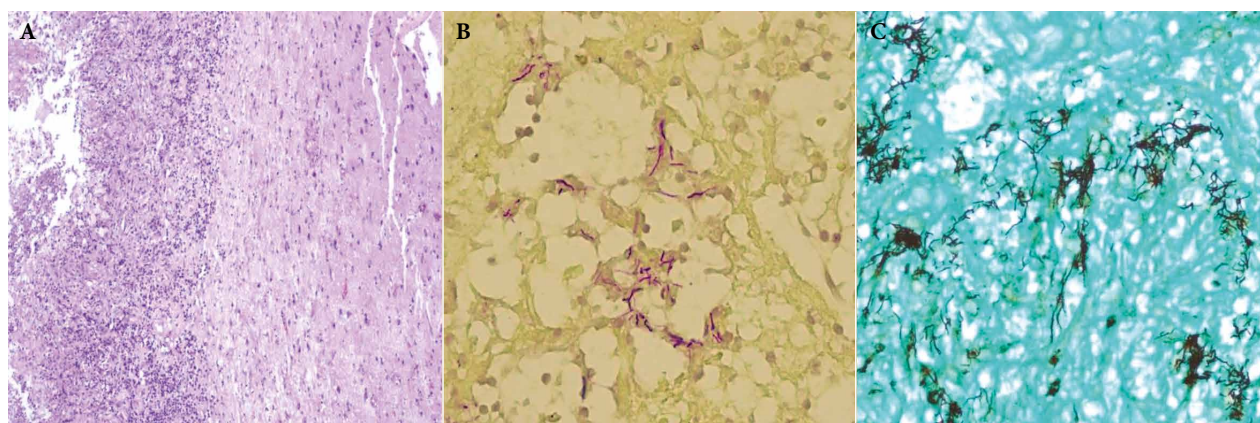


Figura 2. A) Abscesos necrotizantes (izquierda) en parénquima cerebral (H-E 10×); B) bacilos filamentosos en tinción de Gram (40×); y C) las mismas bacterias en tinción de Grocott (40×).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio durante el curso de la enfermedad

Variable	Al inicio de la enfermedad	Al ingreso al hospital	A las 2 semanas del ingreso al hospital	A las 6 semanas del ingreso al hospital	A las 8 semanas del ingreso al hospital
Leucocitos (mm ³)	9700	7530	7500	9700	7010
Hemoglobina (g/dL)	12,1	11,4	8,9	3,5	9,9
PCR (mg/L)	1	4,8	2	1	2,9
Urea (mg/dL)	47	52	38	104	50
Creatinina sérica (mg/dL)	0,98	1,01	0,95	2,71	1,25
Potasio sérico (mmol/L)	4,1	3,94	5,31	7,97	4,3

podría perjudicar al paciente, por lo que se sugiere decidir con los datos clínicos e imagenológicos disponibles.

No existen guías que sustenten un manejo de primera línea. Históricamente, se cree que el uso de terapia doble o triple disminuye la mortalidad⁽⁹⁾. Tipificar la especie de *Nocardia* sp. o conocer su perfil de susceptibilidad permite al médico escoger la terapia antimicrobiana adecuada, ya que especies como *N. farcinica* y *N. brasiliensis* reportan altas tasas de resistencia a TMP-SMX e imipenem⁽¹⁴⁾. En general, TMP-SMX, linezolid y amikacina son activos contra >95% de los aislados de *Nocardia* spp.⁽⁴⁾. Para el SNC es preferible un régimen múltiple de dos o tres fármacos^(4,5). Nuestro manejo se basó en una terapia combinada de un carbapenémico y TMP-SMX, a 15 mg/kg/día de TMP. Se ha reportado el uso de dosis altas de TMP-SMX, de hasta 90 mg/kg/día⁽³⁾; no obstante, se deben considerar tratamientos de largo plazo y los efectos adversos como mielotoxicidad y falla renal. La asociación de un tercer fármaco bactericida, como la amikacina, es efectiva y se recomienda en infecciones graves o con compromiso del SNC^(4,5); sin embargo, debido al compromiso renal y su antagonismo con linezolid⁽¹⁵⁾, no se consideró

en el tratamiento. Respecto a elección del carbapenémico; si bien, imipenem es el medicamento de elección, se decidió por meropenem debido a su menor riesgo de convulsiones⁽²⁾.

En conclusión, se sugiere que en todo paciente adulto con absceso cerebral múltiple y, más aún, con alguna lesión pulmonar o cutánea, debería considerarse nocardiosis como opción diagnóstica. La identificación de la especie de *Nocardia* sp. tiene implicancias terapéuticas, pero debido a la demora en su identificación, se sugiere iniciar el tratamiento empírico. Una vez logrado el aislamiento del bacilo, ya sea por cultivo o por técnica molecular, se procede al antibiograma para decidir si se mantiene o se cambia el antibiótico.

Contribuciones de los autores: PHC y SV contribuyeron con la idea, recolección de datos, análisis y preparación de manuscrito. JPN, GAR y AL participaron en la recolección de datos, análisis y revisión del manuscrito.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de Interés: Todos los autores declaran no tener algún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sharon C-A, Cet alen, Matthew R. Watts, Susan Maddocks, and Tania C. Sorrell. *Nocardia* Species. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9^a ed. Philadelphia, PA. Elsevier, 2020. p. 3059-3070.
- Rafiei N, Peri AM, Righi E, Harris P, Paterson DL. Central nervous system nocardiosis in Queensland: A report of 20 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5255. doi: 10.1097/MD.0000000000005255.
- Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Carneiro HA, Mylonakis E. Nocardiosis of the central nervous system: experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(1):19-32. doi: 10.1097/MD.000000000000012.
- Lafont E, Conan PL, Rodriguez-Nava V, Lebeaux D. Invasive Nocardiosis: Disease Presentation, Diagnosis and Treatment - Old Questions, New Answers?. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4601-4613. Published 2020 Dec 22. doi: 10.2147/IDR.S249761.
- Haussaire D, Fournier PE, Djiguiba K, Moal V, Legris T, Purgus R, et al. Nocardiosis in the south of France over a 10-years period, 2004–2014. *Int J Infect Dis*. 2017;57:13–20. doi: 10.1016/j.ijid.2017.01.005.
- Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev*. 1994 Apr;7(2):213-64. doi: 10.1128/cmr.7.2.213. PMID: 8055469; PMCID: PMC358319.
- Wilson JW. Nocardiosis: Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:403–407. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
- Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Rosenblum ML. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery*. 1994; 35:622–31.
- Gombert ME, Aulicino TM, duBouchet L, Silverman GE, Sheinbaum WM. Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30(2):270–273. doi: 10.1128/AAC.30.2.270.
- Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis*. 1996; 22 : 891–903. doi: 10.1227/00006123-199410000-00007.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965–76. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X. PMID: 15194258.
- Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014;371(5):447-56. doi: 10.1056/NEJMra1301635. PMID: 25075836.
- Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The Complexities of *Nocardia* Taxonomy and Identification. *J Clin Microbiol*. 2017;56(1), e01419-17. doi: 10.1128/JCM.01419-17.
- Glupczynski Y, Berhin C, Janssens M, Wauters G. Determination of antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia* spp. from clinical specimens by Etest. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:905–912. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01460.x.
- Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Cuccurullo S, Mikami Y, Farina C, et al. In vitro activity of multiple antibiotic combinations against *Nocardia*: relationship with a short-term treatment strategy in heart transplant recipients with pulmonary nocardiosis. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(4):335–343. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00588.x.