

Servicio de Aparato Respiratorio y Alergia.
Fundación Jiménez Díaz

INFECCION PULMONAR POR NOCARDIA CAVIAE

J. Latour, M. Lorenzo Cruz, J.M. Alés, A. Sastre, F. Lahoz y P. Daroca

Introducción

La infección por nocardia en el hombre puede ocasionar una infección crónica granulomatosa del pie (maduromicosis) o una infección pulmonar, aguda o crónica, que puede dar origen a metástasis en otros órganos, en especial cerebro y con menos frecuencia piel y tejido subcutáneo, pleura, pared torácica, riñones, ojos, hígado, ganglios linfáticos y otros¹. Los agentes causales en la forma sistémica suelen ser *Nocardia asteroides* y rara vez *Nocardia brasiliensis*; en muchos casos publicados no se identificó la especie^{1,2}. La *Nocardia caviae* ha sido aislada en la maduromicosis en algunas ocasiones pero sólo hemos encontrado en la literatura dos casos de enfermedad pulmonar producida por este germen que son considerados por los autores como los primeros publicados³.

La presentación de un caso de infección pulmonar por *Nocardia caviae* que hemos encontrado durante cerca de dos años constituye el objeto de esta publicación.

Observación clínica

Primer ingreso 24-6-1974. Mujer de 68 años con historia de bronquitis repetidas desde la edad de 56 años en que sufrió el sarampión. Estos cuadros se acompañaron más adelante de sibilancias y disnea. En los inter-

valos intercatarrales comenzó a tener disnea de esfuerzo progresiva y ortopnea. Por este motivo recibió esteroides, antibióticos, teofilina y vacuna bacteriana. La radioscopia de tórax en varias ocasiones fue normal. Durante el último año presentó ocasionalmente esputos hemoptoicos, astenia, anorexia y sudoración profunda. Ingresó por tener varias hemoptisis durante la última semana.

Entre sus antecedentes refiere un episodio de dolor en epigastrio y melenas a los 63 años de edad; un estudio radiológico de estómago y duodeno fue normal. Durante los últimos cinco años había tenido con frecuencia dolor dorsal.

Exploración: Paciente obesa, con ligera disnea en reposo. Tensión arterial: 130/80 mm de Hg. Pulso 80 l/m rítmico. Temperatura 36,5°. Tórax: estertores húmedos en vértice izquierdo y ambas bases pulmonares. El resto de la exploración fue normal.

Exploraciones complementarias: Sangre: 4.450.000 hematíes, hemoglobina 14,4 gm. %, hematocrito 41,2. %, 7.400 leucocitos con una fórmula normal. Las determinaciones del autoanalizador S.M.A. 12 (proteínas totales, calcio, fósforo, colesterol, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH y GOT) fueron normales. ECG normal. Radiografía de tórax: (fig. 1): infiltrados múltiples, de tamaño variable, alrededor de 0,5 a 2 cm y límites mal definidos. En las tomografías (fig. 2) se demuestran que están cavitados. Radiografías de columna vertebral: osteoporosis marcada, espondiloartritis. La citología de esputo era normal. En tres cultivos de esputos creció *Nocardia caviae*, sensible *in vitro* a kanamicina, gentamicina, tobramicina, tetraciclina, novobiocina y trimetoprim-sulfametoxazol. No se vieron bacilos tuberculosos. Una broncoscopia fue normal. En el cultivo del aspirado bronquial mediante el broncofibroscopio creció *Nocardia caviae*. Mantoux con 5 U.PPD negativo. EEG normal. Espirometría: Capacidad vital 1285 cc (le corresponden 2160 cc), VEMS 536 cc (le corres-

1850 cc) Máxima capacidad ventilatoria 15 l/m (le corresponden 69 l/m). Índice de Tiffeneau 42. %. Capacidad pulmonar total medida por dilución de He 3.947 cc (le corresponden 3580 cc) volumen residual 2333 cc VR/CPT 59. %. Test de difusión para CO (single breath) 16,74 ml/min/mm de Hg. (92. % del valor que le corresponde). Gasometría arterial respirando aire: pH 7,49, pO₂ 51 mm de Hg. pCO₂ 34 mm. de Hg, bicarbonato real 25,5 mEq/l.

Evolución: Fue tratada con trimetoprim 320 mg. día y sulfametoxazol 1600 mg día durante dos semanas. A los 7 días del tratamiento el cultivo de esputos era negativo, aunque en el examen directo se vieron formas filamentosas y bacilares de un organismo del género *Actinomyces*. Posteriormente tres cultivos de esputos fueron negativos. La enferma mejoró clínicamente, desapareciendo las hemoptisis y sudoración profusa. En la radiografía de tórax (fig. 3) se observó una ligera reducción de algunos infiltrados. Fue dada de alta con tratamiento con sulfadiazina 2 mg día en ciclos de 10 días, teofilina, efedrina, calcio y anabolizantes.

Posteriormente acude al hospital para revisión. Refiere un ligero aumento de la disnea y ocasionalmente dolor dorsal que se irradia en cinturón. No había vuelto a tener tos, hemoptisis ni fiebre. La expectoración era muy escasa y sólo se podía obtener con fisioterapia. Exploración física: disminución del murmullo vesicular, algún roncus espiratorio, el resto de la exploración era similar a la de su ingreso anterior.

Exploraciones complementarias: sangre 4.870.000 hematíes, hemoglobina 15,8 mg %, hematocrito 46,5. %, leucocitos 6900 con fórmula normal; V. de S. 44-80. Orina, densidad 1024 ácida con ligeros indicios de proteínas y sedimento normal. La investigación de *Nocardia* en tres esputos fue negativa. Las determinaciones del autoanalizador S.M.A. 12, eran normales. Las radiografías de tórax y columna lumbar no mostraron cambios con

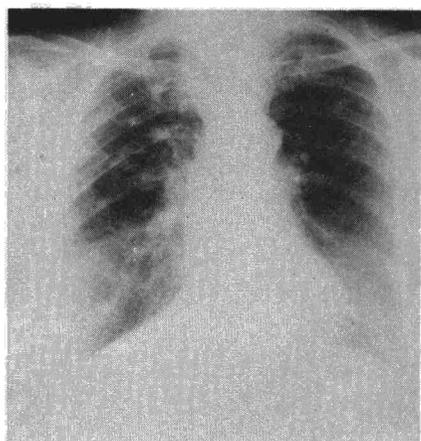


Figura 1.

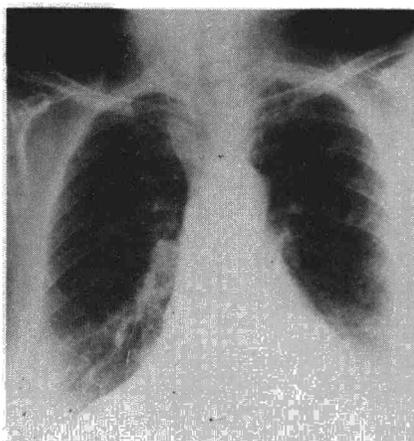


Figura 3.



Figura 2.

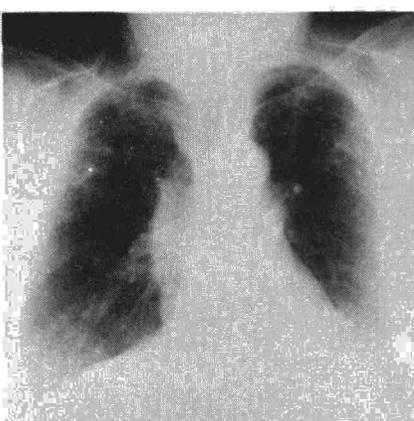


Figura 4.

respecto a las anteriores. Se suspendió la sulfadiazina y se añadió al tratamiento trimetoprim-sulfametoxazol 320 y 1.600 mg/día respectivamente 7 días cada mes durante cinco meses y metil-prednisolona 10 mg/día durante dos meses y a continuación 5 mg/día.

Segundo ingreso 11-12-75. Siguió igual, con disnea de pequeños esfuerzos y ortopnea. Seis meses antes del ingreso tuvo un cuadro catarral con tos, expectoración, aumento de la disnea y fiebre que cedió en una semana con cloranfenicol, estreptomina y betametasona. Desde entonces tiene más disnea, astenia, anorexia, tos, expectoración que algunas veces ha sido hemoptica, sudoración profusa y febrícula ocasional. Persisten los dolores dorsales sin modificación. Exploración a su ingreso: Enferma disneica con tiraje discreto. Estertores húmedos escasos, roncus y sibilancias en ambos tórax. Pulso 100 l/m, rítmico. Tensión arterial 140-80. Temperatura 37°. El resto de la exploración era similar a las anteriores.

Exploraciones complementarias: Sangre 4.280.000 hematias, hemoglobina 12,6 gm %, hematocrito 39,9 %, 5.100 leucocitos con fórmula normal, V. de S. 55-106. Orina normal. Las determinaciones del autoanalizador S.M.A. 12 eran normales. Radiografía de tórax (fig. 4) discreto aumento de los infiltrados con respecto a la anterior ECG normal. Cultivo de esputos: En el obtenido a su ingreso creció *Pseudomonas aeruginosa*, en otros posteriores se cultivó *Nocardia caviae*. Gasometría arterial respirando aire pH

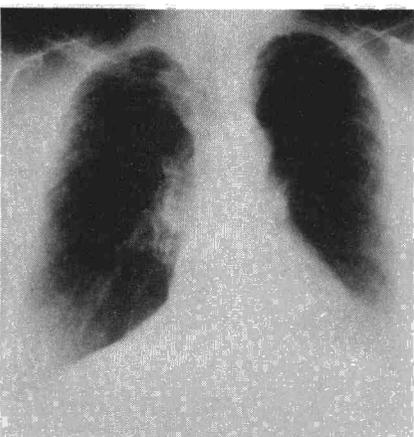


Figura 5.

7,41 pO₂ 71. de Hg. pCO₂ 31 de Hg. Bicarbonato real 19,8 mEq/l. Espirometría: Capacidad vital 1291 cc. VEMS 656 cc. Índice de Tiffeneau 51 %.

Evolución: Se comenzó de nuevo un tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 480 y 2400 mg/día, respectivamente y ácido folínico. La enferma ha mejorado subjetivamente desapareciendo la tos, expectoración sudoración, febrícula y anorexia; persiste la

disnea de pequeños esfuerzos. El hemograma ha permanecido normal. En la radiografía de tórax (fig. 5) obtenida a los 90 días de tratamiento se han reducido algunos infiltrados sin llegar a desaparecer, persistiendo varias cavidades de paredes finas.

Discusión

La enferma descrita tiene una enfermedad pulmonar crónica obstructiva que le ocasiona una disnea incapacitante por lo que fue tratada con esteroides, antibióticos y broncodilatadores. Desde un año antes de su primer ingreso se añade a su sintomatología unas molestias generales, aumento de la disnea, hemoptisis y unas alteraciones radiológicas, que junto a la identificación de *Nocardia caviae* en varios esputos y la respuesta al tratamiento permiten asegurar que se trata de una infección por este germen.

La nocardiosis suele asociarse a otros procesos cuya frecuencia está aumentando^{1,2}, lo que explica el incremento en la incidencia de esta enfermedad. El 12 % de los casos recogidos por Palmer tenían una enfermedad pulmonar (tuberculosis, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, una neumonía anterior u oleotórax), el 17 % tenía una enfermedad hematológica, 23 % recibían esteroides y aparecía aislado en el 49 %¹. Hay diferencias en la patogenicidad entre las diversas especies: la *Nocardia asteroides* es generalmente el agente causal de la Nocardiosis sistémica; la *Nocardia brasiliis* es más virulenta y puede ser un patógeno primario, aunque se asocia raras veces la enfermedad pulmonar; la *Nocardia caviae* tiene una virulenta comparable a la *Nocardia esteroides*⁴. En este caso, la enfermedad pulmonar crónica obstructiva y el tratamiento esteroideo pueden haber facilitado la infección.

El cuadro clínico de la nocardiosis es inespecífico y muy variable de unos enfermos a otros. En muchos casos se asocia a otra enfermedad lo que dificulta el análisis de los síntomas⁵. Se ha señalado con frecuencia fiebre, sudoración nocturna, tos seca o productiva de expectoración mucopurulenta o hemoptoica y hemoptisis franca además de los síntomas propios de abscesos metastásicos⁶.

Las alteraciones radiológicas también son inespecíficas. Puede haber infiltrados pulmonares, únicos o múltiples, de tamaño variable; es frecuente la cavitación con formación

de abscesos y la participación pleural (derrame o empiema). También se ha descrito la afectación hilar, aunque es rara, y la formación de broncolitos de un nódulo pulmonar cavitario⁷.

Los caracteres clínicos y radiológicos de este caso son similares a los de otras nocardiosis. Por el momento no hay evidencia de una diseminación, en contraste con los casos publicados de infección pulmonar por *Nocardia caviae*³ de evolución rápida con una diseminación precoz que produce la muerte del enfermo.

El diagnóstico de la nocardiosis exige la identificación del germen en el punto, lavado bronquial, tejidos infectados, etc. En general se admite que el aislamiento de la nocardia en el esputo es diagnóstico de infección pulmonar ya que son gérmenes que no contaminan con frecuencia los medios de cultivo⁸ y, aunque se han encontrado con una frecuencia muy baja en el esputo de tuberculosos (175 casos en 85000 esputos y 7 casos en 44071)⁸, no aparecen al repetir el examen. Hay autores que piensan que es más frecuente de lo que se cree la infección inaparente o colonización del aparato respiratorio por *Nocardia*, ya que 9 de 25 casos en que se aisló *Nocardia* en el esputo no tenían signos de infección pulmonar¹⁰. En el caso que comentamos, a la identificación en el esputo y aspirado bronquial se unen la respuesta al tratamiento y la falta de evidencia de otra enfermedad capaz de producir estas alteraciones.

No conocemos ningún estudio controlado sobre el tratamiento de la infección pulmonar por *Nocardia caviae*. En las nocardiosis pulmonares se considera como tratamiento de elección la sulfadiazina en dosis suficientes para mantener los niveles en sangre de 9 a 12 mg %; y en los

casos graves, 10 a 20 mg %⁶. Se ha empleado en varias ocasiones el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol por varias razones: el sulfametoxazol tiene una eficacia similar a la sulfadiazina *in vitro* y son superiores ambas al resto de las sulfamidas⁶. La asociación de trimetoprim con sulfametoxazol tiene sinergismo *in vitro* e *in vivo* y tiene la ventaja sobre otras pautas terapéuticas de que el trimetoprim atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones elevadas en saliva, tejido pulmonar y secreciones bronquiales¹¹. En la mayoría de los casos esta asociación se ha empleado después de un fallo del tratamiento con sulfadiazina, aunque algunos autores piensan que puede ser el tratamiento de elección en la actualidad¹⁰. Nosotros lo empleamos inicialmente por la dificultad para mantener una ingesta de líquidos adecuada.

Se han utilizado varios antibióticos asociados a las sulfamidas: penicilina, cefalotina, cloranfenicol, ampicilina, tetraciclina, eritromicina y cicloserina, pero su eficacia no ha quedado clara.

El pronóstico de las nocardiosis pulmonares no ha cambiado en los últimos años. La mortalidad antes de la introducción de las sulfamidas era aproximadamente del 75 %². Desde la aparición de las sulfamidas hasta 1961 descendió al 46 %². Desde 1961 hasta 1971 fue del 58 %, aunque en algunas series menores curan el 75 % de los casos. Estas cifras son difíciles de interpretar porque incluyen enfermos en una situación clínica muy heterogénea al comenzar el tratamiento y muchos de ellos tienen otra enfermedad que puede ser responsable de la muerte de algunos de ellos. Present, tras analizar 178 casos de la literatura encuentra que el pronóstico guarda relación con la du-

ración de los síntomas inferior a tres semanas, presencia de nocardiosis diseminada afectando a dos o, a los órganos no contiguos, tratamiento con esteroides o drogas antineoplásicas y enfermedad de Cushing; de forma, que los enfermos con algunos de estos factores sobreviven el 85 %¹².

En conclusión, este caso es similar en la mayoría de sus aspectos a otros publicados de nocardiosis pulmonar. Es posible que algunos casos descritos de infección por *Nocardia asteroides* sean en realidad por *Nocardia caviae* ya que éste ha sido un germen mal caracterizado; muchos casos publicados no mencionan la especie de *Nocardia*¹²; y por último la diferenciación entre las distintas especies puede ser difícil hasta el punto de varias muestras remitidas a un laboratorio especializado como *Nocardia asteroides* fueron en realidad *Nocardia caviae*¹³.

Resumen

Se presenta el caso de una enferma con infección respiratoria por *Nocardia caviae*, controlada durante más de un año, y se comentan aspectos clínicos, radiológicos y terapéuticos de la misma. Creemos es el primer caso publicado en nuestro país; y el tercero de la literatura.

Summary

PULMONARY INFECTION BY NOCARDIA CAVIAE

The authors present the case of a patient with respiratory infection by *Nocardia caviae*, controlled during more than one year. They comment on its clinical, radiological and therapeutic aspects. The authors believe that this is the first case published in Spain; and the third published in world wide literature.

BIBLIOGRAFIA

1. PALMER, D.L., HARVEY, R.L. y WHEELER, J.K.: Diagnostic and therapeutic considerations in nocardia asteroides infection. *Medicine* 53: 391, 1974.
2. MURRAY, J.F., FINEGOLD, S.M. y FROMAN, S.: The changing spectrum of nocardiosis. A review and presentation of nine cases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 83: 315, 1961.
3. CAUSEY, W.A., ARNELL, P. y BRINKER, J.: Systemic *Nocardia caviae* infection. *Chest*, 65: 360, 1974.
4. GONZALEZ OCHOA, A.: Virulence of *Nocardia*. *Can. J. Microbiol.*, 19: 901, 1973.
5. YOUNG, L.S., ARMSTRONG, D. y BLEVINS, A.: *Nocardia Asteroides* infection

complicating neoplastic disease. *Am. J. Med.*, 50: 356, 1971.

6. RIPPON, J.W.: *Medical Mycology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.

7. GROSSMAN, C.B., BRAGG, D.G., y ARMSTRONG, D.: Roentgen manifestations of pulmonary nocardiosis. *Radiology*, 96: 325, 1970.

8. RAICH, R.A., CASEY, F. y HALL, W.H.: Pulmonary and cutaneous nocardiosis. The significance of the laboratory isolation of nocardia. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 83: 605, 1961.

9. HOSTY, T.S. y Mc. DERMONT, J.: Prevalence of *Nocardia* esteroides in sputa examined by a tuberculosis diagnostic laboratory. *J. Lab. Clin. Med.*, 99: 90, 1961.

10. FRAZIER, A.R., ROSENOW, E.C. y ROBERTS G.D.: Nocardiosis. A review of 25 cases occurring 24 months. *Mayo Clin. Proc.*, 50: 657, 1975.

11. MADERAZO, E.G. y QUINTILLANI, R.: Treatment of nocardial infection with trimetoprim and sulfametoxazole. *Am. J. Med.*, 57: 671, 1974.

12. PRESENT, C.A., WIERNIK, P.H. y SERPIK, A.A.: Factors affecting survival in nocardiosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 1444, 1973.

13. HOEPRICH, P.D.: *Infectious Diseases*. Harper & Row Publishers. Hagerstown 1972.