Diagnóstico de una infección por especie emergente de Nocardia mediante MALDI-TOF en un paciente con tuberculosis

Diagnosis of an emerging Nocardia species infection by MALDI-TOF in a patient with tuberculosis

Ramón R. Cámara-Reyes[1,a], Eddie G. Díaz-Carrión[1,b], Marco A. Zuñiga-Rosas[1,c]

[1] Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Callao, Perú
[a] Médico cirujano. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2375-0130
[b] Médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6613-180X
[c] Médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8183-876X

An Fac med. 2024;85(4):460-462. / DOI: https://doi.org/10.15381/anales.v85i4.29147.

Correspondencia:
Ramón Rolando Cámara Reyes
ramon.camara.03@gmail.com

Recibido: *4 de octubre 2024*
Aprobado: *22 de noviembre 2024*
Publicación en línea: *31 de diciembre 2024*

Conflicto de intereses: *Los autores declaran no tener conflictos de interés.*

Fuente de financiamiento: *Los autores declaran que no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo.*

Contribuciones de autoría: *RRCR: participó en el proceso de elaboración del artículo, desde la concepción, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito. Acepta ser responsable de todos los aspectos del manuscrito. EGDC: participó en el proceso de elaboración del artículo, desde la concepción, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito. Acepta ser responsable de todos los aspectos del manuscrito. MAZR: participó en el proceso de elaboración del artículo, desde la concepción, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito. Acepta ser responsable de todos los aspectos del manuscrito.*

Citar como: *Cámara-Reyes R, Díaz-Carrión E, Zuñiga-Rosas M. Diagnóstico de una infección por especie emergente de Nocardia mediante MALDI-TOF en un paciente con tuberculosis. An Fac med. 2024; 85(4):460-462. DOI: https://doi.org/10.15381/anales.v85i4.29147.*

Resumen

Las infecciones por Nocardia presentan diversas manifestaciones clínicas, la Nocardiosis Pulmonar (NP) es la más común. En países con alta carga de TB MDR como Perú, la coinfección con Nocardia es posible. Se reporta el caso de un varón de 91 años con tos, malestar y pérdida de peso, inicialmente tratado por tuberculosis pulmonar (BK positivo en esputo) sin mejoría. Posteriormente, mediante la aplicación del MALDI-TOF se identificó *Nocardia cyriacigeorgica* en esputo, confirmando coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* sensible a Rifampicina detectado por PCR en tiempo real. Métodos rápidos como PCR y MALDI-TOF mejoran el diagnóstico, sin embargo, deben interpretarse considerando factores de riesgo individuales para evitar sobretratamientos y favoreciendo un régimen terapéutico adecuado.

Palabras clave: Nocardia; Mycobacterium tuberculosis; Reacción en Cadena de la Polimerasa; Espectrometría de Masa por Láser de Matriz Asistida de Ionización Desorción (Fuente: DeCS-BIREME)

Abstract

Nocardia infections exhibit diverse clinical manifestations, pulmonary nocardiosis (PN) is the most common. In countries with a high burden of MDR TB such as Peru, co-infection with Nocardia is possible. We report the case of a 91-year-old male with cough, malaise, and weight loss, initially treated for pulmonary tuberculosis (sputum BK positive) without improvement. Subsequent testing with MALDI-TOF identified Nocardia cyriacigeorgica in sputum, confirming coinfection with Mycobacterium tuberculosis sensitive to rifampin detected through real-time PCR. Rapid diagnostic tools such as PCR and MALDI-TOF enhance diagnostic precision; however, their interpretation must consider individual risk factors to avoid overtreatment and ensure an appropriate therapeutic regimen.

Keywords: Nocardia; Mycobacterium tuberculosis; Polymerase Chain Reaction; Spectrometry, Mass, Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization (Source: MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

La Nocardiosis es una infección oportunista causada por bacterias del género *Nocardia* que afecta con mayor frecuencia a pacientes inmunocomprometidos [1]. La prevalencia de las diferentes especies de *Nocardia* varía significativamente según el área geográfica. Una revisión sistemática en China identificó 19 especies, las más comunes fueron *N. farcinica, N. cyriacigeorgica, N. brasiliensis* y *N. otitidiscaviarum;* principalmente obtenidas de muestras respiratorias [2].

Las infecciones por Nocardia tienen diversas presentaciones clínicas que pueden dificultar el diagnóstico. La Nocardiosis pulmonar (NP) es el tipo de infección más común, ya que la inhalación es la vía principal de exposición. Frecuentemente, la NP es diagnosticada erróneamente como tuberculosis (TB), TB multirresistente (MDR), neumonía, carcinoma o abscesos pulmonares de otras etiologías [2]. En países con alta carga de TB MDR, como el Perú [3], la ocurrencia de una coinfección con alguna especie de Nocardia no es improbable; sin embargo, no hemos encontrado reportes de coinfección de TB con la especie de Nocardia en la literatura [4].

Reportamos el caso de un paciente adulto mayor con antecedente de neumoconiosis diagnosticado de coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* y *Nocardia* identificados con GenExpert y MALDI-TOF, respectivamente. Resaltamos la importancia de contar con estudios de diagnóstico rápido y con ello orientar adecuadamente el tratamiento. Se obtuvo el consentimiento informado de la hija del paciente, para la publicación del reporte con fines académicos. Asimismo, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Alberto Sologuren EsSalud mediante Memorando Nº246-CIEI-OiyD-GRPS-ESSALUD-2024.

REPORTE DE CASO

Se trata de un paciente varón de 91 años nacido en Junín y procedente de Lima. Tenía antecedente de exposición a mina a cielo abierto en Cerro de Pasco hasta los 60 años. Como antecedentes patológicos refirió neumoconiosis y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina 750 mg y glimepirida 2 mg diario. El paciente refirió prostatectomía, y negó alergias, viajes recientes y hospitalizaciones previas.

El paciente tuvo un tiempo de enfermedad de 4 meses caracterizado por malestar general, tos con flema, baja de peso de 3 kg. Ante la sospecha de tuberculosis (TB) pulmonar, se le solicitó estudios de BK y cultivo en muestra de esputo, cuyo resultado fue positivo. El paciente fue diagnosticado de TB pulmonar e inició tratamiento.

Trece días después, el paciente acudió a emergencia por persistir con síntomas respiratorios asociado a náuseas, vómitos incoercibles y aumento de diámetro abdominal. Al examen físico se encontró un paciente adelgazado, parcialmente hidratado, al examen pulmonar se encontró murmullo vesicular rudo en ambos campos pulmonares, disminuido en ambas bases, y abdomen levemente distendido, ruidos hidroaéreos presentes, y el resto de examen físico normal.

Los estudios de laboratorio solicitados reportaron leucopenia leve, anemia leve y perfil hepático dentro de parámetros aceptables en la institución. La ecografía abdominal informó: hepatopatía crónica difusa y líquido libre de volumen aproximado de 2100 cc. Se realizó una paracentesis diagnóstica con estudios sugerentes de hepatopatía de origen portal. Luego el paciente fue dado de alta.

El paciente persistió febril, con malestar general, baja de peso y mayor frecuencia de náuseas y vómitos. Debido a la no mejoría de síntomas, se sospechó de TB resistente versus otras causas infecciosas dentro del diferencial de tuberculosis (tuberculosis MDR, nocardiosis, entre otros). Se le solicitó estudio de BK, estudio de detección de *Mycobacterium tuberculosis* por PCR y estudio de sensibilidad. Las muestras fueron enviadas para procesamiento al Instituto Nacional de Salud.

Asimismo, se enviaron muestras de esputo a un laboratorio privado para la realización de la coloración de Ziehl-Neelsen, obteniéndose un resultado positivo; sin embargo, a la microscópica directa no impresionaba microorganismo de tipo micobacteria. En el mismo laboratorio, se realizó la prueba de identificación por MALDI-TOF que informó la presencia de *Nocardia cyriacigeorgica*. Se realizó una tomografía computarizada de tórax contrastada que informó: parénquima pulmonar con áreas en vidrio esmerilado dispersos; nódulos en lóbulos superiores en el lóbulo superior izquierdo y áreas de infiltrados intersticiales; áreas quísticas subpleurales a predominio de lóbulos inferiores; y, efusión pleural izquierda (Figura 1).

Con estos hallazgos y ante la pobre tolerancia oral se inició esquema anti-TB con drogas parenterales: linezolid 600 mg cada 24 horas, ciprofloxacino 400 mg cada 12 horas, amikacina 1 gr cada 24 horas, meropenem 1 gr cada 8 horas y sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) 400/80 mg cada 12 horas. Durante la hospitalización se recibió el resultado del PCR para TB positivo, sensible a rifampicina. Con mejoría clínica, tolerancia oral adecuada y resultados obtenidos, se decidió retorno a esquema anti-TB y SMX/TMP vía oral y se le indicó el alta médica. Fue evaluado por probable cirrosis hepática en el servicio de gastroenterología, quienes realizaron el seguimiento por consultorio externo.

En el seguimiento ambulatorio, familiar reportó pobre adherencia al tratamiento y evolución desfavorable, acudiendo en 3 oportunidades a emergencia por vómitos persistentes, ascitis persistente, baja de peso de aproximadamente 10 kg e hipotensión arterial. El paciente finalmente falleció.

DISCUSIÓN

El cuadro clínico descrito fue consistente con otros reportes previos de aislamientos de Nocardia en pacientes con TB pulmonar. La coinfección es poco frecuente, oscilando entre el 1 al 6%, presentándose con mayor frecuencia en pacientes con algún grado de inmunosupresión, especialmente en países con una alta prevalencia de tuberculosis pulmonar [4]. Asimismo, se podría sospechar en pacientes sin mejoría de síntomas o empeoramiento a pesar del tratamiento antituberculoso en un tiempo variable [5]. En cuanto a *N. cyriacigeorgica*, si bien hemos encontrado reportes de coinfección con distintos microorganismos: *Aspergillus* [6], *Streptococcus pneumoniae* [7] y especies de micobacterias no tuberculosas como *M. avium* [7]; no hemos encontrado casos reportados de coinfección con *M. tuberculosis*.

Los estudios de apoyo al diagnóstico son fundamentales en la detección de Nocardiosis. Entre las ventajas de las herramientas moleculares, como el MALDI-

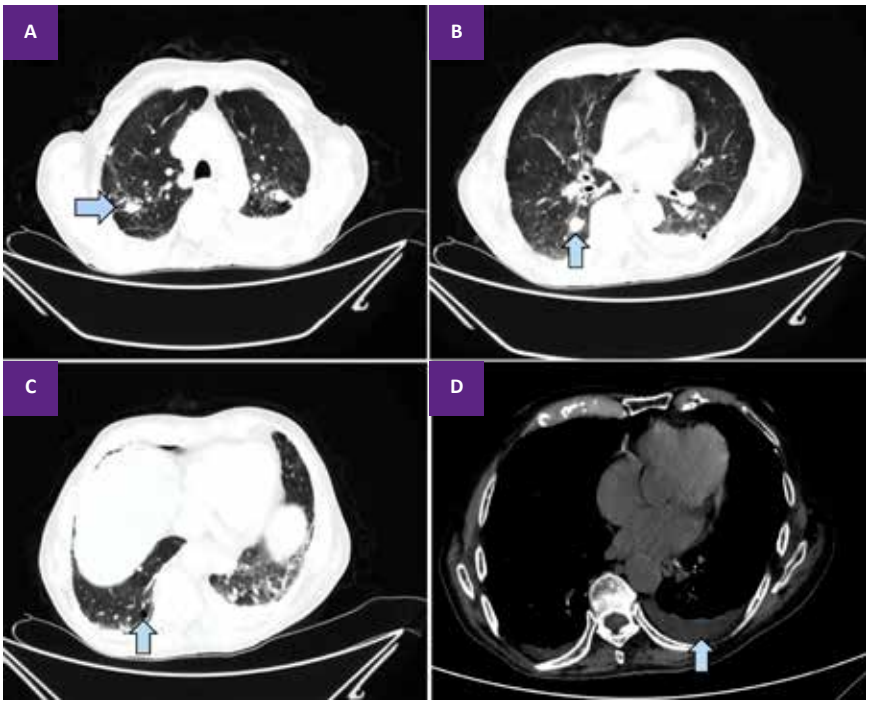

Figura 1. (A) Nódulos en pulmones (flecha). **(B)** Granulomas calcificados dispersos (flecha), áreas en vidrio esmerilado y áreas de infiltrados intersticiales en lóbulos superiores. **(C)** Áreas quísticas subpleurales (flecha) a predominio de lóbulos inferiores. **(D)** Efusión pleural (flecha) a predominio izquierdo.

TOF, están la identificación de las especies de Nocardia y el acortamiento del tiempo de diagnóstico. Esta tecnología representa un avance significativo en el diagnóstico clínico y microbiológico, al facilitar la identificación de microorganismos a través del análisis comparativo de sus perfiles proteicos con cepas de referencia almacenadas en bases de datos especializadas [8].

Sin embargo, no siempre estos estudios sirven para diferenciar las especies de Nocardia, por ello, la secuenciación del gen 16S rRNA permanece como la prueba de referencia [9]. Por otra parte, los hallazgos de la tomografía computada de la infección pulmonar por Nocardia son variadas y, además, permiten hacer el seguimiento imagenológico en un promedio de 4 a 6 semanas de tratamiento [10]. En un estudio que incluyó 75 pacientes, los hallazgos más frecuentes en la tomografía fueron nódulos (66,7%), seguidos de consolidación (56,0%) y cavitación (38,7%) [11].

Con relación al tratamiento, el SMX/TMP es el tratamiento de primera línea para la Nocardiosis, otras opciones son las cefalosporinas de amplio espectro, amikacina, imipenem y linezolid [12]. Sin embargo, en infecciones graves potencialmente mortales causadas por *N. cyriacigeorgica,* el tratamiento combinado tendría un resultado clínico favorable [13]. Sin embargo, frecuentemente no se dispone de opciones terapéuticas por vía oral, conllevando a tratamientos prolongados, estancia hospitalaria prolongada y mayores efectos adversos.

Una limitación del presente reporte fue no contar con resultados de la sensibilidad antibiótica para la *Nocardia* identificada, por lo que se indicó el tratamiento empírico de primera línea.

En conclusión, la Nocardiosis es una enfermedad infradiagnosticada y de alta mortalidad pese a tratamiento dirigido. Debido a su presentación clínica e imagenológica inespecífica, en nuestro contexto sanitario debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de tuberculosis. Consideremos recomendable el uso de pruebas con mayor exactitud diagnóstica, como el MALDI-TOF, para una rápida identificación microbiológica y un tratamiento oportuno. Sospechamos que, al igual que en el caso reportado, algunos pacientes reciben tratamiento antituberculoso sin que se hayan identificado agentes coinfectantes. Esta omisión podría resultar en tratamientos inadecuados, con un impacto significativo tanto en los costos institucionales como en la mortalidad de los pacientes.

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;35(4):e0002721. doi: 10.1128/cmr.00027-21.
2. Wang C, Sun Q, Yan J, Liao X, Long S, Zheng M *et al*. The species distribution and antimicrobial resistance profiles of Nocardia species in China: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(7):e0011432. doi: 10.1371/journal.pntd.0011432.
3. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. World Health Organization (WHO); 2023 [citado el 19 de agosto 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1.
4. Zia K, Nafees T, Faizan M, Salam O, Asad SI, Khan YA *et al*. Ten Year Review of Pulmonary Nocardiosis: A Series of 55 Cases. Cureus. 2019;11(5):e4759. doi: 10.7759/cureus.4759.
5. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A *et al*. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376
6. Gomes F, La Feria P, Costa C, Texeira H. Nocardia cyriacigeorgica and Aspergillus Co-infection in a Patient with Giant-cell Arteritis. Eur J Case Rep Intern Med. 2019;6(1):000997. doi: 10.12890/2019_000997.6.
7. Kobashi Y, Yoshioka D, Kato S, Oga T. Pneumococcal Pneumonia Co-infection with *Mycobacterium avium* and *Nocardia cyriacigeorgica* in an Immunocompetent Patient. Intern Med. 2022;61(8):1285-1290. doi: 10.2169/internalmedicine.6895-20.
8. Di Conza JA. Aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI-TOF en la microbiología clínica. Rev Argent Microbiol. 2022;54(3):163-165. doi: 10.1016/j.ram.2022.08.001.
9. Ding J, Ma B, Wei X, Li Y. Detection of Nocardia by 16S Ribosomal RNA Gene PCR and Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS). Front Cell Infect Microbiol. 2022;11:768613. doi: 10.3389/fcimb.2021.768613.
10. Wang L, Xu Y, Chen Z, Jiang W, Xiao X, Shen Y *et al*. Nocardiosis: A two-center analysis of clinical characteristics. Front Med (Lausanne). 2022;9:996442. doi: 10.3389/fmed.2022.996442.
11. Lee HN, Do KH, Kim EY, Choe J, Sung H, Choi SH, Kim HJ. Comparative Analysis of CT Findings and Clinical Outcomes in Adult Patients With Disseminated and Localized Pulmonary Nocardiosis. J Korean Med Sci. 2024;39(11):e107. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e107.
12. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D *et al*. How do I manage nocardiosis? Clin Microbiol Infect. 2021;27(4):550-558. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.019.
13. Manoharan H, Selvarajan S, Sridharan KS, Sekar U. Pulmonary Infections Caused by Emerging Pathogenic Species of Nocardia. Case Rep Infect Dis. 2019;2019:5184386. doi: 10.1155/2019/5184386.