



INFORME BREVE

Nocardiosis esporotricoides por *Nocardia brasiliensis*

Natalia Alejandra Mangieri^{a,*}, Daiana Guevara Nuñez^a, Gonzalo Echavarría^b,
Eugenia Bertona^a, Liliana Castello^a, Guillermo Benchetrit^b y Adriana N. De Paulis^a

^a Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari-Universidad de Buenos Aires, Argentina

^b División Infectología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari-Universidad de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 29 de noviembre de 2019; aceptado el 17 de junio de 2020

Disponible en Internet el 30 de julio de 2020



PALABRAS CLAVE

Nocardia brasiliensis;
Esporotricosis
linfocutánea;
Nocardiosis

Resumen *Nocardia brasiliensis* es un bacilo gram positivo, ramificado, aerobio, ácido resistente, que habita en el suelo, en la materia orgánica en putrefacción y en aguas. La nocardiosis en individuos inmunocompetentes puede presentarse como actinomicetoma, infección superficial de la piel o en la forma linfocutánea. Se describe el caso de una mujer de 85 años con una tumoración ulcerada en el dorso de la mano izquierda, con pápulas eritematosas en el trayecto linfático, infectada por *N. brasiliensis*. Se logró la identificación presuntiva del agente causal a nivel de especie por métodos convencionales, poco costosos para un laboratorio de mediana complejidad. Las características morfológicas de las colonias, el olor a moho, la coloración de Kinyoun positiva y el micelio aéreo fueron las pruebas claves para identificar el género. La identificación fenotípica de la especie se confirmó por espectroscopia de masas (MALDI-TOF MS). El tratamiento efectivo fue con trimetoprima-sulfametoxazol, antibiótico que mostró actividad en la prueba de sensibilidad.

© 2020 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Nocardia brasiliensis;
Lymphocutaneous
sporotrichosis;
Nocardiosis

Sporotrichoid nocardiosis by *Nocardia brasiliensis*

Abstract *Nocardia brasiliensis* is a gram-positive, branched, aerobic, acid-resistant, rod-shaped bacillus that inhabits in soil, rotten organic matter and waters. Cutaneous nocardiosis in immunocompetent individuals can manifest in three different forms: actinomycetoma, superficial skin infection or lymphocutaneous infection. A case of an 85-year-old woman with an ulcerated lesion on the back of her left hand with erythematous papules in the lymphatic tract infected by *N. brasiliensis* is described. The microorganism was presumptively identified by conventional and inexpensive methods for a medium complexity laboratory at the species level.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nataliaamangieri@gmail.com (N.A. Mangieri).

The morphological characteristics of colonies, the mold smell, a positive Kinyoun stain and the presence of aerial mycelium were the key tests to identify the genus. Species level identification was confirmed by mass spectrometry (MALDI-TOF MS). The trimethoprim-sulfamethoxazole treatment was effective as this agent was active in the susceptibility testing.

© 2020 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nocardia brasiliensis pertenece al género *Nocardia*, actualmente con más de 100 especies descritas. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona* y *Williamsia* conforman la familia *Nocardiaceae*, orden *Actinomycetales*^{2,5,9} y, junto con otros géneros evolutivamente heterogéneos con los que comparten características celulares y coloniales, forman parte del grupo de los actinomicetos aerobios⁵. *N. brasiliensis* fue aislada por primera vez por Lindenberg en 1909 y descrita por Gordon en 1959.

El primer actinomiceto aerobio reconocido como patógeno fue aislado en 1888 por el veterinario francés Edmond Nocard durante una epidemia de muermo bovino. En 1889, Trevisan creó el género *Nocardia* y dio el nombre de *Nocardia farcinica* al aislado de Nocard que, luego, se convirtió en la cepa tipo tanto para el género como para la especie. Sin embargo, otros autores, a partir de pruebas fenotípicas, observaron que *N. farcinica* no podía distinguirse de los aislados nominados como *Nocardia asteroides*. Debido a cierta incertidumbre relacionada con el aislamiento obtenido por Nocard (no era claro si se trataba de *N. farcinica* o de *N. asteroides*), se hizo un llamado a la Comisión Judicial para que cambiara la especie tipo del género a *N. asteroides*, con la cepa ATCC 19247 como la cepa tipo de la especie. La apelación fue aceptada, pero *N. farcinica* se mantuvo como la cepa tipo para esa especie en particular, ya que no había certeza de que las dos especies fueran realmente idénticas. En 1891, Eppinger documentó el primer caso de nocardiosis humana. Se trataba de un paciente con abscesos cerebrales producidos por un microorganismo similar al aislado por Nocard^{2,5,10}.

Nocardia spp. son bacilos gram positivos aerobios, filamentosos, ramificados, que se fragmentan en elementos cocoides y bacilares, ácido resistentes. Poseen un micelio aéreo característico, visible al microscopio óptico. Estos microorganismos son inmóviles, no capsulados, no esporulados, con metabolismo oxidativo, catalasa-positivos y arilsulfatasa-negativos. La mayoría de las especies desarrollan a 20 °C y hasta 45 °C. La apariencia colonial es variable: puede ser lisa, granular, irregular, arrugada o apilada. Los pigmentos tipo carotenoides confieren a las colonias tonos naranja, rosa, rojo o amarillo en medios de cultivo sólidos. Se pueden producir pigmentos solubles de color marrón o amarillento difusibles. En el medio de cultivo desprenden un olor característico a moho o tierra mojada.

Se encuentran presentes en el suelo, la materia orgánica en putrefacción y en aguas. No forman parte de la microbiota humana ni animal, pero pueden producir distintas patologías en animales y en humanos^{1,3,8}.

La nocardiosis es una infección infrecuente producida por las especies del género *Nocardia*⁶; estas causan síndromes bien caracterizados. Las formas invasivas comprenden la nocardiosis pulmonar y la enfermedad diseminada que afectan, principalmente, a pacientes inmunosuprimidos. El agente causal más frecuente pertenece al complejo *N. asteroides*⁷. En este caso, el microorganismo ingresa al sitio de infección por la vía inhalatoria y puede propagarse por la vía hematógena o linfática hacia otros órganos^{1,6,12}. Por otro lado, la nocardiosis cutánea primaria se observa en pacientes inmunocompetentes y puede presentarse como actinomicetomas, infecciones superficiales de la piel, con pústulas, abscesos, granulomas o celulitis, o como formas linfocutáneas^{12,13}. En 80% de los casos, el agente etiológico es *N. brasiliensis*⁷.

Se denomina nocardiosis esporotricóide a una de las formas de presentación cutánea del género *Nocardia*. La forma de adquisición habitual es por inoculación traumática a través de la piel y afecta frecuentemente a pacientes del sexo masculino de entre 20 y 60 años, en relación con la exposición ocupacional. Clínicamente, se observa una lesión nodular o ulcerosa con múltiples nódulos dolorosos o pústulas satélites distribuidas a lo largo del trayecto linfático. Esta presentación es similar a la esporotricosis linfocutánea, un tipo de micosis causada por el género *Sporothrix*, la cual requiere diagnóstico diferencial^{12,13} y tratamiento específico.

Se presenta a continuación el caso de una paciente con nocardiosis esporotricóide en la mano izquierda, producida por *N. brasiliensis*.

Caso clínico

Mujer de 85 años que asiste a la guardia médica por tumoración ulcerada en el dorso de la mano izquierda, con secreción purulenta de cinco días de evolución. No refirió haber realizado actividades de jardinería ni traumatismos.

Se inició tratamiento empírico con cefalexina 1 g/12 h. A los cinco días volvió a consultar por no presentar mejoría. Se observó lesión ulcerada de 1,5 cm de diámetro, con bordes eritematosos, secreción purulenta y aumento de la temperatura local. Además, presentó pápulas eritematosas, calientes y fluctuantes en el trayecto linfático del miembro superior izquierdo, con adenopatías axilares homolaterales (fig. 1). Laboratorio: conteo de glóbulos blancos de 13 400/mm³ (N 81,6%), función renal y hepática normal, velocidad de sedimentación globular (VSG)



Figura 1 A) Lesión ulcerada de mano izquierda. B) Pápulas eritematosas, calientes y fluctuantes en el trayecto linfático del miembro superior izquierdo.

80 mm/h. Radiografía de tórax: sin infiltrados pleuropulmonares. Mediastino sin particularidades.

El diagnóstico presuntivo inicial fue esporotricosis linfagítica. Se realizó una punción por piel sana que fue enviada al Departamento de Microbiología y se indicó empíricamente itraconazol 200 mg/día. Se continuó con cefalexina 1 g/12 h y se agregó trimetoprima-sulfametoxazol 800 mg-160 mg/12 h, con el fin de cubrir *Staphylococcus aureus* hasta recibir los resultados de los cultivos.

Ante el informe microbiológico preliminar de *Nocardia* sp., el Servicio de Infectología descartó el diagnóstico presuntivo de esporotricosis, suspendió el tratamiento con cefalexina e itraconazol, continuó con trimetoprima-sulfametoxazol y se agregó leucovorina 5 mg/día, para prevenir los efectos secundarios del tratamiento prolongado del antibiótico, hasta completar las cuatro semanas. Luego de dos semanas de tratamiento efectivo, la paciente presentó una franca mejoría de la lesión.

Estudios microbiológicos: en el examen directo a través de las coloraciones de Gram, Ziehl-Neelsen y Giemsa no se observó la presencia de bacterias, micobacterias, ni hongos. Luego de 48-72 h de incubación a 35 °C en el agar sangre, desarrollaron colonias secas, blanquecinas, adheridas al agar y con olor a moho. La coloración de Gram mostró bacilos gram positivos ramificados y fragmentados en formas cocoides. A partir de las colonias, se realizaron las coloraciones de Ziehl-Neelsen y Kinyoun y se observaron bacilos ácido resistentes (BAR) (fig. 2). El metabolismo aerobio y la producción de micelio aéreo permitió confirmar el género *Nocardia* y descartar el resto de los actinomicetos aerobios y géneros de interés clínico relacionados (tabla 1)⁵. La identificación a nivel de especie se realizó mediante las pruebas bioquímicas convencionales. Se obtuvieron resultados positivos para reducción de nitratos e hidrólisis de urea, esculina, caseína, hipoxantina y tirosina, y negativos para la utilización de citrato, sorbitol, inositol, glicerol, adonitol y ramnosa y para la hidrólisis de gelatina y almidón. Este perfil bioquímico permitió identificar al aislado como *N. brasiliensis*^{2,9,14}. La identificación fenotípica se confirmó por espectrometría de masas MALDI-TOF MS (*Matrix Assisted Laser Desorption*

Ionization-time of Flight Mass), con un score de 1,86, considerado aceptable para identificación a nivel de especie¹⁵.

Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas en agar Mueller Hinton suplementado con sangre ovina al 5% (Laboratorio Argentino, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina) y con las tiras con gradiente de concentración antibiótica (Etest. bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Las placas se incubaron en aerobiosis a 35 °C durante 24 h. Los antibióticos probados y los resultados obtenidos (μg/ml) se detallan a continuación: trimetoprima-sulfametoxazol 0,094, gentamicina 0,25, ceftriaxona 4, ciprofloxacina 1, imipenem > 32 y claritromicina > 250. El aislado resultó sensible a trimetoprima-sulfametoxazol, gentamicina, ceftriaxona y ciprofloxacina, y resistente a imipenem y claritromicina, según los puntos de corte del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) M24-A2, 2011⁴.

La nocardiosis linfocutánea o nocardiosis esporotricoides producida por *N. brasiliensis* es un cuadro poco común en una paciente de este grupo etario, quien tampoco refirió o no recordó haber tenido un traumatismo o lesión previa, que sería la puerta de entrada para este tipo de infecciones.

En los estadios iniciales de esta patología, la lesión (tumoración ulcerada) suele confundirse con una infección bacteriana estafilocócica, actinomicótica o similar, por lo cual son importantes el conocimiento de antecedentes traumáticos producidos en espacios al aire libre o áreas de trabajo y la toma de muestra para que se realice el estudio microbiológico correspondiente. Este cuadro clínico impone el diagnóstico etiológico diferencial entre *Sporothrix* spp., *Nocardia* spp. y géneros relacionados, y micobacterias ambientales.

Se considera que todo laboratorio que realice diagnóstico microbiológico, tanto de muestras humanas como animales, debería realizar las coloraciones de Gram, Ziehl-Neelsen y Kinyoun de los materiales provenientes de lesiones de piel y partes blandas, y de los microorganismos que se rescaten de los medios de cultivo. La observación de bacilos gram positivos ramificados y aerobios, así como la ácido resistencia, sumadas a la presencia de micelio aéreo, confirman la identificación fenotípica de *Nocardia* spp., lo

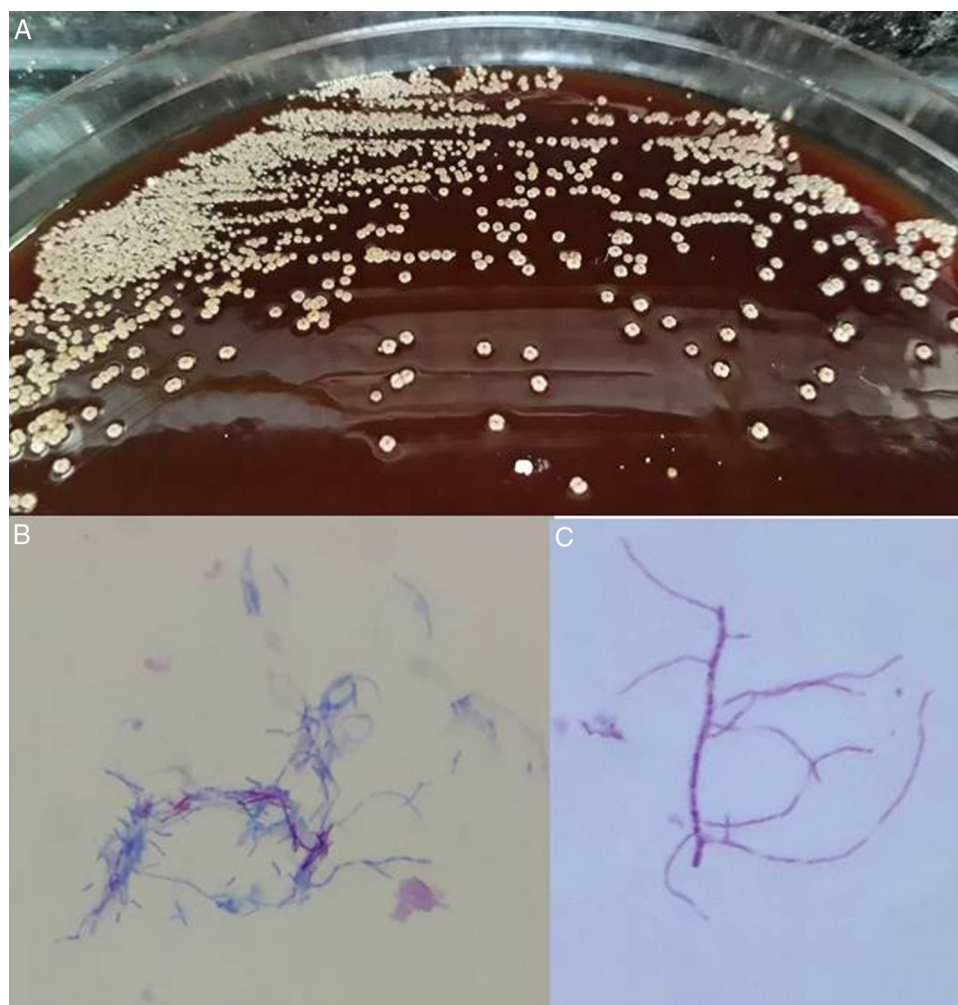


Figura 2 A) Colonia de *Nocardia brasiliensis* en medio agar base sangre, B) tinción de Kinyoun y C) tinción de Gram.

Tabla 1 Características diferenciales entre *Nocardia* spp. y otros géneros relacionados

Género	Metabolismo	Micelio aéreo	Bacilo filamentosos ramificado	Fragmentación cocobacilar	Ziehl Neelsen	Kinyoun
<i>Nocardia</i>	A	+	+	+	-	+
<i>Rhodococcus</i>	A	-	-	+	-	+
<i>Gordonia</i>	A	-	-	-	-	+
<i>Williamsia</i>	A	-	-	-	-	-
<i>Tsukamurella</i>	A	-	-	-	-	+
<i>Streptomyces</i>	A	+	+	-	-	-
<i>Actinomadura</i>	A	+	+	-	-	-
<i>Nocardiopsis</i>	A	+	-	-	-	-
<i>Mycobacterium</i>	A	-	-	-	+	+
<i>Corynebacterium</i>	A/F	-	-	-	-	-

A: aerobio; F: anaerobio facultativo; +: 90% o más cepas positivas; -: 90% o más cepas negativas.

cual permite al médico tomar rápidamente la decisión de continuar el tratamiento antibiótico empírico iniciado o modificarlo.

En laboratorios especializados, los métodos moleculares como la secuenciación de la subunidad ribosomal 16S, o bien, las técnicas espectroscópicas, como MALDI-TOF MS, se utilizan para la identificación de los microorganismos.

En el caso de *Nocardia* spp., la secuenciación de los genes *gyrB*, *secA1* y HSP tiene mayor poder discriminativo que la secuenciación del gen 16S. La identificación del aislado de *N. brasiliensis* del presente reporte se realizó mediante pruebas bioquímicas (método convencional) y fue confirmada por la espectrometría de masas, con un score aceptable.

Los estudios de sensibilidad del aislado fueron realizados mediante tiras con gradiente de concentración antibiótica (Etest), cuyos resultados tienen una buena correlación con los obtenidos por el método de referencia (microdilución en caldo). Solo hay reportes de errores *very major* para imipenem y claritromicina^{4,5}.

El tratamiento de elección para nocardiosis es trimetoprima-sulfametoxazol, aunque no hay recomendaciones con respecto a la duración de la terapia, la cual puede variar de dos semanas a seis meses.

Desde 1940, las sulfonamidas han sido el tratamiento de elección para la nocardiosis. Actualmente, estas se administran en combinación con trimetoprima, ya que es la presentación comercial disponible. Sin embargo, no hay evidencia de que aporte mayor actividad antibiótica en comparación con el uso de la sulfonamida sola. Ya se notificó resistencia a sulfonamidas, razón por la cual algunos autores sugieren el uso de terapia combinada con minociclina, cefalosporinas o imipenem^{2,7,11}. En nuestro caso, tras cuatro semanas de tratamiento efectivo, la paciente concurrió a control y presentaba buena evolución del cuadro clínico.

Conclusiones

La linfangitis nodular por *N. brasiliensis* es una enfermedad infrecuente en la práctica clínica. Es una entidad poco reconocida y muchas veces subdiagnosticada, que debería ser sospechada en todos los casos donde se presenten lesiones ulceradas, nódulos o abscesos con linfangitis o sin ella. Por su parte, *N. brasiliensis* es un bacilo gram positivo que puede ser identificado por métodos convencionales en un laboratorio de mediana complejidad, sin necesidad de recurrir a plataformas complejas y costosas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ayoade F, Mada P, Chandranesan ASJ, Alam M. Sporotrichoid skin infection caused by *Nocardia brasiliensis* in a kidney transplant patient. *Diseases*. 2018;6:68.

2. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and Laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:259–82.
3. Camozzota C, Goldman A, Tchernev G, Lotti T, Wollina U. A primary cutaneous Nocardiosis of the hand. *Maced J Med Sci*. 2017;5:470–2.
4. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al. Susceptibility Testing of Mycobacteria, *Nocardiae*, and Other Aerobic Actinomycetes, 2nd edition. 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544374/>.
5. Conville PS, Witebsky FG. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, and other aerobic Actinomycetes. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editores. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2011. p. 443–71.
6. Corti ME, Fioti MEV. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2003;7:243–50.
7. García DE, Salvo SM, Martínez GJ, Cachón R. Nocardiosis linfocutánea por *Nocardia brasiliensis* en un paciente inmuno-competente. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:404–5.
8. Fukuda H, Saotome A, Usami N, Urushibata O, Mukai H. Lymphocutaneous type of nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*: a case report and review of primary cutaneous nocardiosis caused by *N. brasiliensis* reported in Japan. *J Dermatol*. 2008;35:346–53.
9. Khot PD, Bird BA, Durrant RJ, Fisher MA. Identification of *Nocardia* species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3366–9.
10. List of prokaryotic names with standing in nomenclature. 2020. Disponible en: <https://www.bacterio.net>.
11. Mu YZ, Liu Y, Wang YJ, Zhang ZZ. A case report and a review of lymphocutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis* reported in China. *Dermatol Ther*. 2019;32:e13001.
12. Secchin P, Trope BM, Fernandes LA, Barrios G, Ramos-E-Silva M. Cutaneous nocardiosis simulating cutaneous lymphatic sporotrichosis. *Case Rep Dermatol*. 2017;9:119–29.
13. Taberna ME, Recarte M, Maciá A, Tomasini R, Fritschy M. Nocardiosis linfocutánea por *Nocardia brasiliensis*. *Dermatol Argent*. 2011;17:149–51.
14. Wauters G, Avesani V, Charlier J, Janssens M, Vanechoutte M, Delmée M. Distribution of *Nocardia* species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2624–8.
15. Yarbrough ML, Lainhart W, Burnham CA. Identification of *Nocardia*, *Streptomyces*, and *Tsukamurella* using MALDI-TOF MS with the Bruker Biotyper. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;89:92–7.