

# Nocardiosis del sistema nervioso central con compromiso medular

## Presentación de un caso

Claudia Lucía Moreno López, Jesús Hernán Rodríguez Quintana, María Inés Vergara S.,  
Jacqueline Mugnier Q.

### RESUMEN

*La nocardiosis, es una infección causada por un bacilo Gram positivo, presentándose en forma localizada o diseminada, el compromiso del sistema nervioso central puede estar presente en 44% de los pacientes, pero el compromiso de la médula espinal no es la presentación más frecuente, además la nocardiosis se presenta usualmente en pacientes inmunocomprometidos, aunque hay casos descritos en pacientes inmunocompetentes. Presentamos el caso de un paciente inmunocompetente con diagnóstico de nocardiosis pulmonar que se encontraba en tratamiento ambulatorio con trimetropin sulfa, que presentó posteriormente compromiso del sistema nervioso central que tenía compromiso medular a pesar de tener un adecuado tratamiento ambulatorio inicial. (Acta Neurol Colomb 2003; 19: 80-85)*

**Palabras clave:** nocardiosis, infección sistema nervioso central, inmunocompetencia, SIDA, médula espinal.

### SUMMARY

*Nocardiosis, an infection caused by a Gram positive bacillus, has a localized or disseminated form presentation. The*

*Central Nervous System is compromised in 44% of patients, but the spinal cord is not the most frequent site of presentation. Nocardiosis is usually seen in immunocompromised patient, although some cases have been described in immunocompetent patient. This article presents a case of an immunocompetent patient diagnosed as lung nocardiosis who was receiving ambulatory treatment with Trimetropin sulfa, who developed a medullary lesion afterwards, despite having an appropriate treatment. (Acta Neurol Colomb 2003; 19: 80-85)*

**Key words:** nocardiosis, central nervous system, spinal infection, AIDS.

### INTRODUCCIÓN

La *nocardia sp* es un bacilo Gram positivo responsable de infección localizada o diseminada, descrito por primera vez en 1888 por Nocard, de donde viene su nombre. El compromiso del sistema nervioso central no es muy frecuente, y no se han reportado muchos casos de compromiso medular. La mayoría de los casos de compromiso diseminado y del sistema nervioso central SNC se presenta en pacientes inmunocomprometidos,

pues es una infección usualmente autolimitada, su adecuado tratamiento ha producido una disminución considerable de la mortalidad. A continuación presentamos el caso de un paciente con nocardiosis y compromiso del SNC incluyendo médula.

### PRESENTACIÓN CASO

Paciente masculino de 52 años, natural de Simijaca (Cundinamarca). Trabajaba como agricultor y como minero de esmeraldas y de carbón. Cuadro de dos años de evolución disnea progresiva, que en los últimos seis meses se asoció a tos con expectoración hialina escasa, astenia, adinamia, febrículas y diaforesis nocturnas y pérdida de 20 kilos de peso. Al examen físico caquético, con TA de 120/60, frecuencia cardíaca: 80/min, frecuencia respiratoria: 20/min, temperatura: 37,8°C. Presentaba roncus en hemitórax izquierdo, el resto del examen fue normal, se ingresó para estudio y diagnóstico, se realizaron pruebas de rutina que evidenciaron: estado ácidobase normal, diferencia alveoloarterial aumentada, cuadro hemático con leucocitosis y neutrofilia, velocidad de

Recibido: 01/20/2003. Recibido versión revisada: 17/05/2003. Aceptado: 27/05/2003

Dra. Claudia Lucía Moreno López: Residente de Tercer Año de Neurología Clínica. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Fundación Cardio-Infantil; Nueva Clínica Fray Bartolomé de las Casas; Dr. Jesús Hernán Rodríguez Quintana: Neurólogo Clínico, Fundación Cardio-Infantil, Profesor Asociado Programa de Neurología Clínica Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; Dra. María Inés Vergara S.: Neuróloga Clínica, Jefe del Departamento de Neurología Fundación Cardio-Infantil. Profesor Asociado Programa de Neurología Clínica Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; Dra. Jacqueline Mugnier Q.: Patóloga, Departamento de patología Fundación Cardio-Infantil

Correspondencia: Dra. Claudia Lucía Moreno López, Dirección: Transversal 40 a No. 114ª 66, Bogotá, D.C. Teléfono: 2530081, Fax: 6133262, Celular: 310-2282658, e-mail: cayitamo@starmedia.com

sedimentación elevada, durante la hospitalización presentó fiebre persistente, los rayos X del tórax evidenciaron proceso neumónico en hemitórax izquierdo e infiltrados difusos. Se realizó broncoscopia, se tomó biopsia y lavado broncoalveolar, se encontraron lesiones en todo el árbol bronquial protruyentes de la mucosa, el lavado bronquial y la biopsia inicial evidenciaron células sospechosas de carcinoma bronquioalveolar, se descartó TBC, por lo que se decidió realizar biopsia a cielo abierto del pulmón, los cultivos del lavado alveolar evidenciaron la formación de colonias filamentosas, de un bacilo Gram positivo, catalasa positivo, altamente sospechosos de *Nocardia sp*, por lo que se decidió iniciar tratamiento con trimetropin sulfá (TMP-SMX) 160/800 cada 12 horas, con evolución hacia la mejoría. La biopsia pulmonar evidenció la presencia de granulomas de centro necrótico con abundantes polimorfonucleares, rodeados de histiocitos epiteliales y células gigantes multinucleadas. En otras áreas se observaban cambios de daño alveolar difuso con membranas hialinas. Las coloraciones de metamina de plata (Grocott) y de Gram demostraron la presencia de estructuras filiformes ramificadas Gram positivas; con la coloración de Zielh- Nielsen se observó positividad débil; la combinación de estas características tintoriales es típica de la infección por *Nocardia sp* con lo cual se confirmó el diagnóstico (Figura 1) y se continuó el tratamiento con buena evolución inicial.

Un mes después el paciente consultó a otra institución de donde le remitieron por cuadro de ocho días de evolución de paraparesia progresiva hasta llegar a paraplejía y de tres días de evolución relajación de esfínteres; 12 horas antes de su ingreso presentó crisis tonicoclónicas generalizadas mane-

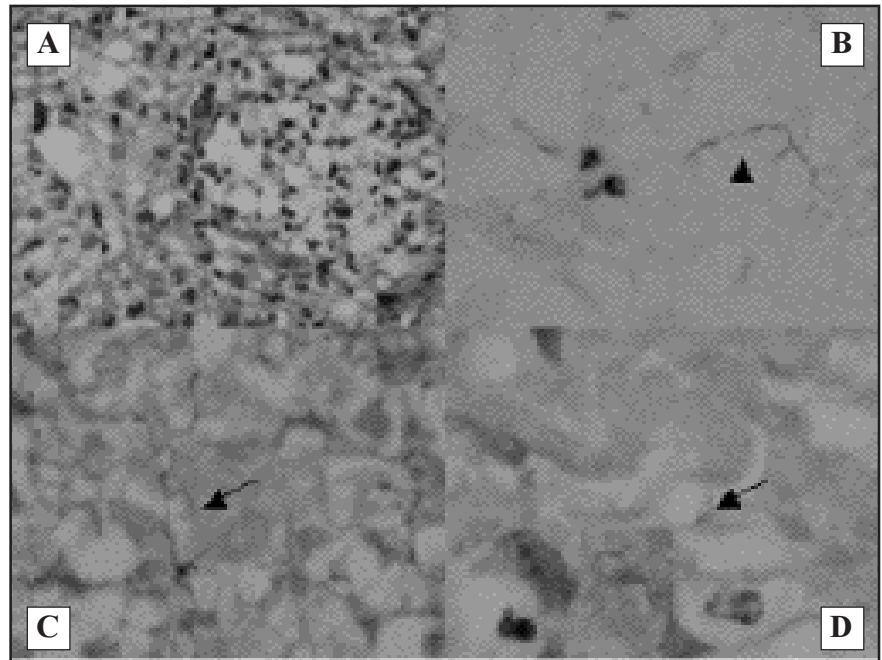


Figura 1. Imágenes del resultado de la biopsia pulmonar realizada en nuestro paciente. A. Una coloración de hematoxilina y eosina en 400X un granuloma de centro necrótico, con abundantes polimorfonucleares rodeados de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas, con membranas hialinas por daño alveolar difuso. B. Una coloración Gram. C. Una coloración de metamina de plata donde se evidencia la presencia de estructuras filiformes (flechas negras) ramificadas, gram positivas. D. Coloración de Zielh-Nielsen se observa una positividad muy débil de estas estructuras filiformes (flecha negra). Datos que en conjunto son típicos de *Nocardia sp*.

jadas con fenitoina endovenosa. El paciente por su antecedente de nocardiosis pulmonar se encontraba en tratamiento por neumología con trimetropin sulfá 160/800 mg (TMP-SMX) cada 12 horas por vía oral. Al examen físico del ingreso se halló TA: 110/70; FC: 86/min; 16/min, cabeza y cuello: normales; cardiopulmonar: normal; abdomen: normal; extremidades: sin edemas. Neurológico: alerta orientado en persona, desorientado en tiempo y espacio, con funciones mentales superiores alteradas por estado confusional, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, fondo de ojo normal bilateral, sin compromiso de pares craneales, hipotonía en miembros inferiores, trofismo normal, fuerza con paraplejía de 2/5, reflejos osteotendinosos: 2/4. Babinski: bilateral. El paciente no colaboró

para el examen sensitivo. Se hizo diagnóstico de síndrome medular dorsal vs síndrome de cono medular, nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central, síndrome convulsivo secundario.

Se inició manejo con corticoides para lesión medular, se solicitó TAC cerebral con contraste (Figura 2), que evidenciaron múltiples lesiones focales intraparenquimatosas cerebrales y cerebelosas de aproximadamente cuatro milímetros, con edema perilesional, compatibles con diagnóstico de nocardiosis del sistema nervioso central. También se tomó resonancia magnética de columna dorsal y cono medular (Figura 3) que evidenció lesión intramedular en T9. Los paraclínicos descartan inmunosupresión por VIH u otra patología asociada. El paciente presentó me-



Figura 2. TAC simple de cráneo que evidencia múltiples lesiones focales intra-parenquimatosas cerebrales y cerebelosas de aproximadamente cuatro milímetros con edema perilesional, sugestivas de nocardiosis del SNC por los antecedentes del paciente.

oría lenta de su cuadro clínico con los corticoides y el TMP-SMX, fue valorado por infectología y se cambió a cefotaxime 2 gr IV c/8 horas y amikacina IV 15 mg/kg/día por 14 días con buena respuesta, se dio salida al completar tratamiento antibiótico endovenoso y se dejó manejo ambulatorio con minociclina 200 mg vía oral cada 12 horas por seis meses más. No es necesario realizar biopsia de las lesiones del SNC para realizar el tratamiento para nocardiosis cuando se ha aislado el bacilo de pulmón, a menos que el paciente no responda al tratamiento.

#### DISCUSIÓN

La nocardiosis es una infección diseminada o localizada producida por un bacilo Gram positivo, aeróbico llamado *Nocardia asteroides*; aislado por primera vez por Edmon Nocard en 1888; el primer caso de infección en humanos fue reportado por Eppinger en 1890; los casos en humanos se han incrementado en las dos últimas décadas por su frecuencia en los pacientes inmunocomprometidos además del gran avance en la detección de la *nocardia sp.* en el laboratorio. En Estados Unidos la

incidencia es de 0.4 casos por 100.000 habitantes, con un estimado de 500 a 1000 casos por año. Se ha reportado una mayor frecuencia en hombres que en mujeres con una razón 3:1, sin predilección por raza o edad (1).

Este bacilo se caracteriza por ser catalasa positivo, muy filamentosos que forma incluso verdaderas ramificaciones. Se puede comportar como bacilo ácido alcohol resistente cuando se emplea ácido sulfúrico al 1% en lugar de alcohol ácido en la tinción de Ziehl-Neelsen. Crece en cultivos convencionales a 37 grados centígrados en 48 a 72 horas, pero usualmente demoran dos a cuatro semanas en aparecer las típicas colonias levantadas, irregulares compuestas por los filamentos del microorganismo. Por la presencia de ácidos micólicos en su pared, pueden semejarse estructuralmente al *Mycobacterium* y al *Corynebacterium*; pero se distingue de ellos por la producción de filamentos aéreos, por su capacidad de hidrolizar la urea y de utilizar la parafina como única fuente de energía.

Se han descrito unas 12 especies de *Nocardia* de las cuales la *N.*



Figura 3. RM de columna dorsal que evidencia lesión intramedular la cual realza con el medio de contraste.

*asteroides*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. otitidis calvariarum* y *N. transvalensis* son las más importantes como causa de infección en humanos. La *nocardia* es un microorganismo saprofito del suelo que realiza descomposición de material orgánico; las nocardias patógenas en humanos se han encontrado en el polvo, la arena de playa, la tierra de jardín, las piscinas. Estas especies se distinguen en el laboratorio por habilidad de descomponer caseína, gelatina, hipoxantina y xantina, además de producir ácido de ciertos azúcares (1, 2).

Entran al organismo usualmente por vía aérea, pero pueden hacerlo también por el tracto gastrointestinal o por la piel en traumatismos. Una vez en el pulmón la reacción inicial está dada por polimorfonucleares y macrófagos inactivos, que inhiben el crecimiento del microorganismo pero no lo pueden eliminar; cuando se inicia la inmunidad celular mediada por macrófagos activos y linfocitos T, el huésped puede limitar la infección e impedir su diseminación. La virulencia de la *nocardia sp.* está dada porque en parte se comporta como parásito intracelular facultativo probablemente por la presencia del ácido micólico en su pared celular. Otros factores relacionados con su supervivencia son la producción de enzimas superóxido dismutasa y catalasa que le permiten resistir la acción de los metabolitos que se generan por la oxidación dentro de las células fagocíticas. En los tejidos la *nocardia sp.* produce lesiones supurativas, necrotizantes, con infiltración de polimorfonucleares lo que lleva a la formación de abscesos, los cuales usualmente no tienen cápsula fibrosa, son múltiples y confluentes y no se asocian a la formación de granulomas.

Las manifestaciones clínicas en 80% de los casos son responsabili-

dad de la *N. asteroides*, se ha descrito el inmunocompromiso como un factor de riesgo para adquirir la nocardiosis, aunque hay algunos casos descritos en pacientes inmunocompetentes y se ha considerado como una infección oportunista (3). En la literatura 60% de los casos informados fueron pacientes inmunocomprometidos con alcoholismo, diabetes, trasplante de órganos o inmunodeficiencia adquirida. La *N. brasiliensis* es la causa más común de enfermedad linfocutánea y cutánea progresiva; *N. asteroides* es la causa más común de infección autolimitada en piel, aunque se han descrito infecciones sistémicas diseminadas, reportando también el micetoma que es una enfermedad progresiva con destrucción local que ocurre días o meses luego de la inoculación; típicamente se localiza en la región distal de las extremidades, también se han descrito casos por trauma e inoculación en la córnea.

La enfermedad pulmonar es el hallazgo clínico característico de la nocardiosis en cerca del 90% de los casos, usualmente es supurativa, pero también se observa una respuesta granulomatosa. Las manifestaciones clínicas incluyen masas inflamatorias endobronquiales, neumonía, abscesos pulmonares y enfermedad cavitaria con extensión por contigüidad y producción de empiemas. Radiológicamente se ven nódulos irregulares, infiltrados neumónicos difusos o reticulonodulares y efusiones pleurales; la enfermedad fibrótica progresiva se presenta cuando el paciente ha recibido un inadecuado tratamiento o el diagnóstico ha sido difícil de realizar. La nocardiosis pulmonar puede ser una complicación fatal en pacientes con SIDA o inmunocomprometidos por otra razón.

La nocardiosis en el sistema nervioso central es rara. Es una infec-

ción destructiva, silente, algunos autores recomiendan que todos los pacientes con nocardiosis pulmonar o diseminada aun sin manifestaciones de compromiso neurológico deberían tener imágenes del SNC para su estudio. El compromiso del SNC se presenta en cerca de 44% de los casos de nocardiosis diseminada, cerca de un cuarto de estos pacientes tienen micetomas del SNC y sólo 11% de ellos tienen como única manifestación el compromiso del SNC. Las manifestaciones clínicas de la nocardiosis en SNC son las del efecto local que producen los granulomas o abscesos y menos común es la presencia de la infección en las meninges o el cordón espinal como en el caso de nuestro paciente. La enfermedad progresa durante meses, incluso años, con un amplio rango de manifestaciones neurológicas que incluyen alteraciones del comportamiento las cuales pueden ser confundidas con manifestaciones psiquiátricas. Su localización más frecuente es la corteza cerebral, los ganglios basales y el mesencéfalo. Cuando se tiene el diagnóstico de nocardiosis pulmonar y se documentan por TAC o RM lesiones en el SNC no es necesario realizar biopsias para confirmar la etiología.

La forma diseminada se caracteriza por la presencia de abscesos en el SNC, los ojos (retina), la piel, los tejidos blandos, los riñones, las articulaciones, el hueso y el corazón.

Cuando se sospecha el diagnóstico de nocardiosis, se debe informar al laboratorio para realizar las pruebas destinadas a su confirmación, las muestras deben ser tomadas de secreciones respiratorias, biopsias de piel o aspirado de las lesiones sospechosas. En el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes se puede encontrar una pleocitosis a expensas de neutrófilos, con

hipoglucorraquia y proteínas elevadas. Su diagnóstico definitivo se hace por la confirmación en cultivos de colonias de *Nocardia sp.*; los medios más utilizados para este fin son el Thayer-Martin o el agar parafina. Su crecimiento puede verse desde las primeras 48 horas hasta varias semanas, pero la aparición de colonias se ve usualmente en tres a cinco días. Las técnicas moleculares incluyen pruebas genéticas y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa. Las reacciones antigénicas al igual que las pruebas serológicas se encuentran en experimentación. En nuestro paciente el diagnóstico de nocardiosis se realizó un mes antes de presentar su cuadro neurológico, al encontrar por visión directa de biopsia pulmonar la *Nocardia sp.* y por medio de cultivos de cepillado bronquial a 50 grados, en los cuales inicialmente se encontró Ziel Neelsen positivo, esculina positivo y la presencia de bacilos gram positivos ramificados correspondientes a *Nocardia asteroides*, por lo cual no se solicitó biopsia de las lesiones del SNC y se continuó manejo para nocardiosis con mejoría notable de la sintomatología.

En el tratamiento de la nocardiosis se han usado medicamentos antimicrobianos en combinación con drenaje quirúrgico o debridamiento de las lesiones cuando es necesario. La selección inicial del régimen terapéutico depende del sitio y la severidad de la lesión, así como el estado inmunológico del paciente y la toxicidad e interacciones de los medicamentos a usar. Se recomienda antes de iniciar el tratamiento realizar antibiogramas, debido a que aún no existen referencias aceptadas internacionalmente para el tratamiento de la nocardiosis.

Las sulfonamidas son el tratamiento de primera línea más recomendado, esto debido a su mejor

penetración al SNC, la dosis recomendada de sulfadiazina es de 6 a 12 gramos por día dividido en cuatro a seis tomas. Hay que tener en cuenta que se deben ajustar las dosis para los pacientes renales. El trimetropin sulfa es el medicamento preferido por algunos médicos como alternativa a las sulfonamidas, aunque no existen datos conclusivos para soportar su eficacia en la nocardiosis; las dosis sugeridas en adultos con función renal normal es 5 a 10 mg/kg de Trimetropin y 25 a 50 mg/kg de sulfa en 2 a 4 dosis, según el estado de la enfermedad, pero en pacientes con compromiso del SNC la dosis es más alta 10 a 15 mg/kg/día de trimetropin y 50 a 75 mg/kg/día de sulfametoxazol por vía oral o endovenosa cada 12 horas, dosis que también se usan en pacientes con enfermedad diseminada y SIDA. Estas dosis se pueden disminuir o pasar a vía oral en tres a seis semanas según la respuesta clínica.

Algunos antimicrobianos alternativos por vía endovenosa son imipenem, cilastatina o meropenem, cefalosporinas de tercera generación como cefotaxime o cef-

triaxona, y amikacina sola o en combinación con los anteriores. La combinación imipenem, cilastatina y amikacina es la preferida por algunos autores; el meropenem teóricamente tiene mejor penetrancia al SNC comparado con el imipenem, pero no existen suficientes estudios en nocardiosis que soporten esto.

Las terapias alternativas por vía oral para manejo ambulatorio, diferentes al trimetropin sulfa, incluyen: minociclina, amoxicilina y clavulanato; en la Tabla 1 se exponen las dosis usuales y la vía de administración de los principales medicamentos usados en el tratamiento de la nocardiosis.

La duración de la terapia depende del compromiso del paciente, usualmente la mejoría de los síntomas es evidente en los primeros tres a cinco días, máximo siete a 10 de iniciada la terapia; se recomienda iniciar el manejo por vía endovenosa y según la respuesta del paciente hacer el cambio a vía oral tres a seis semanas. En pacientes que presentan nocardiosis con compromiso cutáneo la terapia se

Tabla 1. Principales medicamentos utilizados en el tratamiento de la nocardiosis y sus dosis recomendadas en adultos. (Modificado de eMedical Journal, Abril 4. 2002, Vol 3, No. 4)

Tratamiento de la nocardiosis	
Medicamento	Dosis en adultos
Sulfadiazina	6-12 gr/día cada 4 a 6 horas VO
Trimetropim-sulfametoxazol	10-15 mg/kg/día de TMP 50-75 mg/kg/día de SMX cada 12 horas VO o IV
Imipenem	500 mg cada 6 horas IV
Meropenem	1 gr cada 8 horas IV
Cefotaxime	1-2 gr cada 4 a 8 horas IM o IV
Ceftriaxona	1-2 gr cada 12 horas IV
Amikacina	10-15 mg/kg/día cada 12 horas IV o IM
Minociclina	100 mg cada 12 horas VO
Amoxicilina+Clavulanato	500/875 mg cada 8 a 12 horas VO

debe mantener por uno a tres meses más por vía oral; en pacientes con micetomas el tratamiento se debe prolongar por unos meses más; pacientes no inmunocomprometidos, con compromiso pulmonar o sistémico, sin compromiso de SNC la terapia ambulatoria se debe dar por mínimo seis meses más y los pacientes con compromiso en SNC o inmunocomprometidos se debe prolongar incluso hasta 12 meses.

Con un adecuado tratamiento el 100% de los pacientes con compromiso linfocutáneo se curan, el 90% de los que tienen compromiso pleuropulmonar, el 63% de los que tienen infección diseminada y sólo el 50% de los que presentan compromiso en sistema nervioso central con abscesos cerebrales. En pacientes inmunocomprometidos, la mortalidad se eleva hasta el 55% (1-5).

#### CONCLUSIONES

La nocardiosis es una patología no muy común en la literatura, con una variedad de presentaciones clínicas, las cuales según el compromiso y el tratamiento que se le dé van a determinar su pronóstico. La mayoría de los pacientes son inmunocomprometidos, lo que hace más difícil su tratamiento y más pobre su pronóstico. La presentación clínica de nuestro paciente no es una forma común de la enfermedad, pues era un paciente inmunocompetente a quien se le inició un adecuado tratamiento para nocardiosis pulmonar, pero a pesar de ello presentó una recaída con compromiso neurológico que incluía una presentación aún más rara de la enfermedad que era el compromiso medular; el paciente evolucionó en forma satisfactoria con antibioticoterapia combinada endovenosa por dos semanas y re-

cuperación casi total de su déficit neurológico al egreso del hospital. Actualmente se encuentra en tratamiento ambulatorio con minociclina la cual recibirá por seis meses más. Hoy día con un adecuado tratamiento y un rápido aislamiento del germen es posible disminuir la mortalidad de estos pacientes.

#### REFERENCIAS

1. **Lerner P.** Nocardiosis. *Clinical Infectious Diseases* 1996; **22**: 891-905.
2. **Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. ed.** Higer Bacterial Diseases, Nocardia Species. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed., 2000: 2637-2645.
3. **Fleetwood I, Embil J, Ross I.** Nocardia Asteroides Cerebral Abscess in Immunocompetent host: report of three cases and review of surgical recommendations. *Surg Neurol* 2000; **53**: 605-610.
4. **Greenfield R.** Nocardiosis. *Medicine Journal* 2002; 3.
5. **Jhoann-Liang RL.** Nocardiosis. *Medicine Journal* 2002; 3.

# ACTA NEUROLÓGICA COLOMBIANA

PUBLICACION DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE NEUROLOGIA  
Vol. 19 • 2003 • ISSN 0120-8748

**Solicitud de Suscripción • Un año \$100.000 (US\$40)**

Nombre .....

Dirección ..... Tel.: .....

Ciudad ..... País .....

Especialidad .....

Apreciado Doctor: ¿Desea recibir trimestralmente la Revista Acta Neurológica Colombiana?  
Informes: Carrera 11B No. 94-54 Of. 401 • Tel.: 6112051, Bogotá, D.C.

Envíenos cheque o giro postal indicando su nombre, dirección, teléfono y ciudad en donde desea recibirla.

SUSCRIPCION POR UN AÑO (4 números)