

CASOS CLÍNICOS

Nocardiosis diseminada: complicación inusual en pacientes con pénfigo vulgar

Disseminated nocardiosis: unusual complication in patients with pemphigus vulgaris

Florencia Benigni¹, Olga Lucía Forero², María Emilia Candiz³, Liliana Olivares⁴ y Esteban Maronna⁵

RESUMEN

La nocardiosis es una infección localizada o diseminada poco frecuente, causada por una bacteria aerobia grampositiva. Predomina en huéspedes inmunosuprimidos y afecta el pulmón, el sistema nervioso central (SNC) y la piel. Se presenta el caso de una paciente con antecedentes de pénfigo vulgar en tratamiento prolongado con corticosteroides e inmunosupresores,

que presentó una infección diseminada por *Nocardia transvalensis*.

Palabras clave: nocardiosis diseminada, *Nocardia transvalensis*, inmunodeprimidos.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (3): 152-155

ABSTRACT

Nocardiosis is a localized or disseminated rare infection, caused by gram-positive aerobic bacteria. It can occur in immunocompetent or more frequently in immunocompromised hosts. This infection mainly affects lung, central nervous system (CNS) and skin. We report a case of a patient with a history of pemphigus vulgaris in prolonged treatment with corticosteroids and immunosuppressants that presented

disseminated infection of Nocardia transvalensis.

Key words: disseminated *Nocardia*, *Nocardia transvalensis*, immunosuppressed.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (3): 152-155

¹ Médica Residente de Tercer Año

² Médica Dermatóloga de Planta

³ Jefa de Residentes

⁴ Jefa del Servicio de Dermatología

⁵ Dermatopatólogo

Unidad de Dermatología, Hospital Dr. Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Florencia Benigni

E-mail: florbenigni86@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 9/2/2018

Fecha de trabajo aceptado: 16/8/2018

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años, oriunda del Gran Buenos Aires, con antecedente de pénfigo vulgar diagnosticado hace 6 meses, en tratamiento con meprednisona 60 mg/día (0,7 mg/kg/d) y ciclofosfamida 100 mg/día en el momento de la entrevista. Consultó por presentar una dermatosis generalizada, de 7 días de evolución, asociada a

síndrome febril. En el examen físico presentaba, en el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades, múltiples nódulos de diferentes tamaños, cubiertos por piel normal, de consistencia duroelástica, dolorosos a la palpación (Fotos 1 y 2). En el sacro y la cara posteroexterna del muslo derecho los nódulos eran flegmáticos.



FOTO 1: Múltiples nódulos en los miembros inferiores.



FOTO 3: Resonancia magnética del encéfalo: uno de los abscesos cerebrales.



FOTO 2: Nódulo en el brazo izquierdo.

Laboratorio

Leucocitosis de $12.400/\text{mm}^3$ con neutrofilia, eritrosedimentación de 109 mm/hora. El resto, sin particularidades. Recuento de $\text{CD4 } 109 \text{ cél./mm}^3$. Pruebas serológicas para HVB, HVC y HIV negativas.

Estudios por imágenes

Ecografía de la piel y las partes blandas: abscesos en los músculos localizados en la cara interna del brazo izquierdo y el muslo derecho, compatibles con piomiositis. En la región inguinal derecha, imágenes similares de menor tamaño en el tejido celular subcutáneo.

Pantomografía computarizada: nódulo pulmonar en el lóbulo inferior derecho.

Ecografía y resonancia magnética abdominal: imagen de 4,5 cm, perirrenal y en estrecho contacto con el músculo psoas, compatible con una colección.

Resonancia magnética de cerebro: imágenes nodulares con edema perilesional y realce con el contraste, compatibles con una patología infecciosa (Foto 3).

Histopatología

En la dermis, denso infiltrado inflamatorio difuso constituido por histiocitos entremezclados con neutrófilos. Tinciones de PAS y Ziehl-Neelsen negativas. Con tinción de Grocott, estructuras bacterianas filamentosas compatibles con *Actinomycetales* (Foto 4).

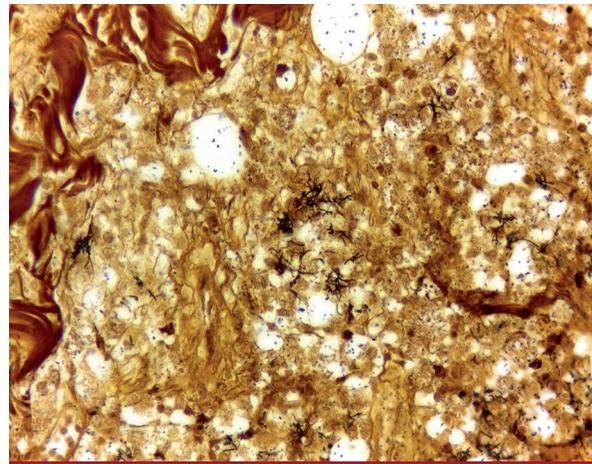


FOTO 4: Estructuras bacterianas filamentosas (Grocott, 400X).

Cultivo para gérmenes comunes, micobacterias y hongos de la piel

Examen directo: bacilos grampositivos, Kinyoun positivos, compatibles con especies de *Nocardia* y posterior identificación en el cultivo de *Nocardia transvalensis*.

Se arribó al diagnóstico de nocardiosis diseminada con el aislamiento, en el cultivo de la piel, de *Nocardia*, y las imágenes en el abdomen, el pulmón y el SNC en una paciente inmunodeprimida. No se realizó cultivo de otros órganos debido a que es una práctica invasiva, las imágenes son características y es dificultoso el aislamiento de la bacteria.

Se realizó un descenso progresivo del corticosteroide y se suspendió la ciclofosfamida. Se inició tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) (160/800 mg cada 12 horas) y ciprofloxacina (500 mg cada 12 horas), por un año.

La paciente evolucionó con la remisión de las lesiones cutáneas, la colección perirrenal y el nódulo pulmonar después de 2 meses de iniciado el tratamiento y con posterior desaparición imagenológica de los abscesos cerebrales.

COMENTARIOS

La nocardiosis es una infección infrecuente causada por un bacilo grampositivo, aerobio, filamentoso y ramificado, que pertenece al orden de los actinomicetales, el cual incluye más de 50 especies distribuidas en la naturaleza (suelo, restos de vegetales y materiales en descomposición)¹. Su distribución es universal; en la Argentina es más frecuente en Tucumán, Jujuy y Salta².

La nocardiosis cutánea se puede clasificar en cuatro formas clínicas: superficial, síndrome linfocutáneo, micetoma y enfermedad diseminada². Se denomina nocardiosis diseminada cuando se aísla el microorganismo en dos tejidos no contiguos o en el SNC. La bacteriemia por *Nocardia* es infrecuente^{3,4}. Si bien los pacientes inmunocompetentes pueden presentar la forma diseminada, la infección es más común y grave en los inmunodeprimidos^{3,5}.

La nocardiosis diseminada puede ser causada por diferentes especies; con mayor asiduidad, por *Nocardia asteroides*³. El pulmón suele ser uno de los principales órganos afectados. Puede aparecer de forma subaguda o crónica, sin signos ni síntomas específicos⁶. Le sigue en frecuencia el compromiso del SNC (25-45%) a partir de la diseminación de un foco pulmonar o cutáneo^{6,7}. Suele presentarse como abscesos cerebrales múltiples, como se observó en la paciente del caso. Los signos y síntomas suelen ser fiebre, cefaleas, meningismo, convulsiones o déficits neurológicos focales^{4,6,8}. El tercer órgano afectado es la piel (10% de los casos). Se presenta con múltiples abscesos, pústulas o nódulos, a menudo, ulcerados⁷.

El diagnóstico se basa en los exámenes bacteriológicos e histopatológicos. En el examen directo se visualiza como una bacteria filamentosa, ramificada, Gram y Kinyoun positiva, ácido-alcohol resistente. El aislamiento por cultivo puede ser difícil debido al lento crecimiento y al desarrollo de otras especies bacterianas coincidentes. Dado que el crecimiento de las colonias de *Nocardia* demanda entre 2 días y 2 semanas, los cultivos deben mantenerse al menos 4 semanas; de ahí la importancia de alertar

al bacteriólogo^{6,9}. La histopatología puede orientar al diagnóstico; se observan infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, exudados fibrinopurulentos, granulomas y, con la tinción de Grocott, estructuras bacterianas filamentosas⁹.

El diagnóstico diferencial de la nocardiosis diseminada incluye infecciones por diversos organismos, como micobacteriosis típicas y atípicas, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis, toxoplasmosis, cisticercosis y blastomicosis, entre otras^{7,8}.

No hay estudios controlados y aleatorizados que evalúen el tratamiento más efectivo. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) se considera el de primera línea^{3,5}. Se aconseja realizar tratamiento antibiótico combinado en la enfermedad severa, con compromiso cerebral o diseminado, con dos fármacos por vía intravenosa, durante 3 a 6 semanas, y luego continuar con TMS por vía oral. La combinación más utilizada es TMS asociada a amikacina, ceftriaxona o imipenem, recomendada como tratamiento empírico en la nocardiosis diseminada o con compromiso del SNC. También se utilizan las quinolonas debido a su excelente penetración en el líquido cefalorraquídeo y su baja toxicidad, como en el caso de la paciente, que presentó mejoría con la ciprofloxacina asociada a TMS⁵. Se aconseja que los pacientes sin compromiso del SNC realicen al menos 6 meses de tratamiento y los que tienen ese compromiso, lo hagan por un año para evitar las recaídas¹⁰. No hay recomendaciones sobre la profilaxis. Algunos autores prolongan el tratamiento por vía oral en los pacientes que deben continuar inmunosuprimidos.

En cambio, la nocardiosis con compromiso cutáneo primario es causada por *Nocardia brasiliensis*. Se desarrolla en general en pacientes inmunocompetentes después de un traumatismo local o una herida contaminada con tierra. Las lesiones son localizadas y se presentan como pústulas, nódulos, celulitis, abscesos, o como síndrome linfangítico nodular o micetoma. La infección cutánea primaria suele tener buen pronóstico, a diferencia de la infección diseminada, que se asocia a un aumento de la mortalidad⁷.

En conclusión, la infección diseminada por *Nocardia* es una enfermedad grave poco común, pero emergente, que afecta principalmente a huéspedes inmunodeprimidos. El diagnóstico suele ser difícil debido a la baja incidencia y porque la clínica suele ser inespecífica, como en el caso de la paciente analizada. Los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento pueden ser potencialmente mortales. El reconocimiento precoz y el inicio de un tratamiento adecuado son esenciales para un buen pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atzori L, Pau M, Aste N. Multiple cutaneous abscesses revealing disseminated nocardiosis in a patient with chronic rheumatoid arthritis. *Cutis* 2014;94:1-4.
2. Guzzi Maqueda M, Malien DF, Torre AC, Galimberti R. Nocardiosis cutánea y sus formas clínicas. *Dermatol Argent* 2010;16:195-198.
3. Mootsikapun P, Intarapoka B, Liawnoraset W. Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996-2001. *Int J Infect Dis* 2005;9:154-158.
4. Laín E, Ruiz S, Palacian MP, Revillo MJ. Nocardiosis diseminada por *Nocardia transvalensis* en un paciente con inmunodeficiencia mixta. *Rev Clin Esp* 2014;215:139-140.
5. Yang M, Xu M, Wri W, Gao H et al. Clinical findings of 40 patients with nocardiosis: A retrospective analysis in a tertiary hospital. *Exp Ther Med* 2014;8:25-30.
6. Abreu C, Rocha-Pereira N, Sarmiento A, Magro F. Nocardia infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: A review. *World J Gastroenterol* 2015;21:6491-6498.
7. Dodiuk-Gad R, Cohen E, Ziv M, Golstein LH et al. Cutaneous nocardiosis: report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2010;49:1380-1385.
8. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012;87:403-407.
9. Bravo FG, Arenas R, Asz Sigall D. Actinomycosis, nocardiosis y actinomycetoma. En: Fitzpatrick TB, Goldsmith L, Katz SI, et al. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2014:2245-2248.
10. Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, Desalermos A, et al. Nocardiosis of the central nervous system. Experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature. *Medicine* 2014;93:19-23.

PERLAS

Alberto Woscoff

Profesor Consulto Titular de Dermatología (Universidad de Buenos Aires). Maestro de la Dermatología Argentina.

ALOPECIA AREATA: RECURSOS

Descripción de los tratamientos de la alopecia areata agrupados en tres líneas:

Primera: inmunoterapia de contacto (difenciprona), corticosteroides tópicos o intralesionales, minoxidil. Segunda: antralina, análogos de la prostaglandina, corticosteroides sistémicos, crioterapia superficial, láser de excímero, simvastatina/ezetimiba, inosina pranobex, aromaterapia, ajo, jugo de cebolla, hipnoterapia, antihistamínicos, plasma rico en plaquetas, tretinoína, capsicina, ácido azelaico, antidepresivos, calcipotriol, PUVA.

Tercera: inhibidor JAK/STAT, ciclosporina, metotrexato, sulfasalazina, azatioprina, bloqueante de IL-12/IL 23 p-40.

Lee S, Lee WS. Management of alopecia areata: updates and algorithmic approach. *J Dermatol* 2017;44:1199-1211.

ESPECTRO DE LA URTICARIA COLINÉRGICA

La urticaria colinérgica se caracteriza por ronchas pequeñas y pruriginosas rodeadas por un halo eritematoso desencadenadas por aumento de la temperatura, actividad física, baño caliente o estrés. Las manifestaciones clínicas son más heterogéneas. En 203 pacientes, 29 (14%) presentaban solo prurito o sensación de quemazón sin dermatosis o bien, solo eritema. La forma clásica responde mejor a los antihistamínicos que el prurito colinérgico o las formas menores.

Kim JH, Lee MG. Cholinergic urticaria: more than a simple inducible urticaria. *Australasian J Dermatol* 2017;58:e 193.

NUEVO SIGNO EN EL MELANOMA

El signo del "pato feo" aumenta la seguridad y especificidad en el reconocimiento del melanoma maligno. Debe añadirse al ABCDE.

Ilyas M, Costello CM, Zhang N, Sharma A. The role of the ugly duckling sign in patient education. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1088-1095.

PSORIASIS: OTRA INTERLEUQUINA

En la patogenia de la psoriasis en placa y en la pustulosa intervienen el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas 23/22 y 17. Se añade una nueva, sintetizada por los queratinocitos y que interactúa con las anteriores: la interleuquina 36 alfa, beta y gamma, así como el receptor IL-36R, que se encuentran elevados en la epidermis psoriásica con funciones similares a las de otras interleuquinas.

Furue K, Yamamura K, Tsuji G, Mitoma C, et al. Highlighting interleukin-36 signalling in plaque psoriasis and pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2018;98:5-13.

PÉNFIGO: LINFOCITOS

Los autoanticuerpos desmogleínas 1 y 3 producen pérdida de la adhesión de queratinocitos epidérmicos o acantólisis. En las lesiones o en la piel perilesional, hay una población de linfocitos T y B que funcionan como órgano linfoide terciario y que son esenciales en la inducción, persistencia y evolución de las enfermedades autoinmunitarias. La mayoría de los linfocitos son CD4⁺. Un subgru-

po denominado Tfh (T follicular helper cells) CD4⁺ CXCR5 que expresan IL-21 e IL-17a se encuentran elevados en el pénfigo, lo que sugiere que cumplen una función decisiva en su patogenia.

Yuan H, Zhou S, Liu Z, Cong W, et al. Pivotal role of lesional and perilesional T/B lymphocytes in pemphigus pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2017;137:2362-2370

CARCINOMA ESPINOCELULAR: VARIANTES

Estudio histopatológico de 1.666 carcinomas espinocelulares en 842 pacientes, bien diferenciados (BD) (82,1%), moderadamente diferenciados (MD) (13,3%) o mal diferenciados (PD) (4,6%), con precisión de edad, sexo, localización, diámetro máximo y profundidad. Los factores pronósticos adversos fueron diámetro, profundidad, grado de diferenciación, invasión perineural, inmunosupresión, invasión ósea y sitio anatómico. Los PD fueron más frecuentes en ambos sexos en la frente y las mejillas, y en los varones, en el cuero cabelludo y las orejas. Se observó un aumento en profundidad y prevalencia de los PD en las orejas de los hombres y en diferentes sitios de la cara en ambos sexos. El diámetro máximo se registró en los PD en la cabeza y el cuello. Los BD y MD se localizaron en las piernas y los PD, en el tronco y los brazos.

Pyne JH, Barr E, Myint E, Clark SP et al. Invasive squamous cell carcinomas: comparison of differentiation grade and tumour depth by anatomical site in 1666 tumours. *Clin Exp Dermatol* 2018;43: 3-10.