

Infección pulmonar por *Nocardia cyriacigeorgica* en un paciente con colitis ulcerativa en tratamiento con corticoides, infliximab y azatioprina: Una grave complicación asociado a la inmunosupresión

Pulmonary infection by *Nocardia cyriacigeorgica* in a patient with ulcerative colitis being treated with corticosteroids, infliximab, and azathioprine: A serious complication associated with immunosuppression

Erick R. Licona-Vera¹, Oscar Ardila-Suárez², Sebastián Niño Ramírez³, Juan Peinado-Acevedo¹, María Mesa-Zuluaga¹, Daniel Herrera¹

¹Universidad CES. Medellín, Colombia.

²Clínica CES. Antioquia, Colombia.

³Instituto gastroclínico. Antioquia, Colombia.

Abstract

Nocardiosis is an infection that can manifest in a localized or disseminated form, caused by bacteria of the genus *Nocardia* spp. These bacteria act as opportunistic organisms and tend to cause disease in immunosuppressed patients such as those suffering from ulcerative colitis (UC). With the increase in the prescription of biological therapy and the widespread use of immunosuppression to control UC, there has been a rise in cases of opportunistic infections, including nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica*. We present below a severe case of pulmonary infection due to *Nocardia cyriacigeorgica* in a Colombian patient with UC, who was receiving treatment with infliximab, corticosteroids, and azathioprine.

Key words: Nocardiosis, immunosuppression, *Nocardia cyriacigeorgica*, ulcerative colitis, anti-tumor necrosis factor antibodies.

Resumen

La nocardiosis es una infección que puede manifestarse de forma localizada o diseminada, causada por bacterias del género *Nocardia* spp. Estas bacterias actúan como organismos oportunistas y suelen generar enfermedad en pacientes con inmunosupresión como aquellos que padecen colitis ulcerativa (CU). Con el incremento en la prescripción de terapia biológica y el uso extendido de la inmunosupresión para controlar la CU, se ha observado un aumento en los casos de infecciones oportunistas, incluyendo la nocardiosis por *Nocardia cyriacigeorgica*. Presentamos a continuación un caso grave de infección pulmonar por *Nocardia cyriacigeorgica* en un paciente colombiano con CU, quien estaba recibiendo tratamiento con infliximab, corticoides y azatioprina.

Palabras claves: Nocardiosis, inmunosupresión, *Nocardia cyriacigeorgica*, Colitis ulcerativa, anticuerpos anti factor de necrosis tumoral.

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido: 27 de enero de 2025; Aceptado: 17 de abril de 2025

Copyright © 2025 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2025001-06>

Correspondencia a:
 Erick R Licona-Vera
 licona_125@hotmail.com

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
 licencia internacional
 Creative Commons



Introducción

Las infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) están en aumento como consecuencia de la inmunosupresión por corticoesteroides, inmunosupresores no esteroideos tipo tiopurinas y la inclusión temprana de la terapia biológica al manejo de la enfermedad[1].

La nocardiosis es usualmente una enfermedad oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, en especial infectados por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en etapa SIDA, neoplasias malignas, sometidos a trasplante de órganos sólidos y en pacientes con uso crónico de corticosteroides, tiopurinas y otros inmunosupresores[2]. Estos medicamentos, al igual que los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (Anti TNF), pueden reducir la función de macrófagos y de células T, favoreciendo infecciones oportunistas. También puede afectar en menor proporción a pacientes inmunocompetentes[2,3].

Su presentación clínica es heterogénea, desde infección subclínica hasta enfermedad aguda con posterior diseminación hematogena potencialmente fatal[2,8]. A pesar de que su incidencia es baja, la morbimortalidad asociada es importante[6,7].

A continuación se presenta un caso grave de infección pulmonar por *Nocardia cyriacigeorgica* en un paciente colombiano con CU tratado con infliximab, esteroides y azatioprina.

Caso clínico

Hombre de 49 años, vigilante de ocupación, con diagnóstico de CU realizado cuatro años atrás, acudió a consulta por 3 semanas de disnea progresiva hasta aparecer en reposo, acompañada de fiebre, tos seca y malestar general.

El paciente había recibido dos dosis de Infliximab (5 mg/kg IV cada una), tomaba azatioprina (100 mg/día) y prednisolona (30 mg al día en proceso de desmonte). Este tratamiento se ajustó en el mes previo, tras un ingreso hospitalario debido a una crisis aguda severa de la enfermedad, que en el momento de la consulta estaba en remisión clínica. No había otro antecedente relevante en su historial médico.

Al examen físico tenía aspecto tóxico, con fiebre (39°C), adenomegalias supurativas en el cuello, taquipnea, estertores crepitantes en el hemitórax derecho y broncofonía. Se sospechó neumonía adquirida en comunidad.

Los estudios iniciales evidenciaron pancitopenia y neutropenia leve (1.400 PMN/mm³), que se atribuyeron al uso de azatioprina, por lo que se suspendió. En la tomografía de tórax se evidenció consolidación en el lóbulo superior derecho con bronquiectasias cilíndricas y árbol en gemación (Figura 1), lo que motivó la realización de una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar. La microbiología de este estudio documentó la presencia de *Nocardia Cyriacigeorgica*

y se descartó *Mycobacterium tuberculosis*, hongos y otros gérmenes comunes.

El cultivo de las adenomegalias en el cuello aisló bacterias grampositivas con resultado positivo en la técnica de Ziehl-Neelsen y se confirmó la presencia de *Nocardia Cyriacigeorgica* por técnicas de reacción en cadena de polimerasa. No se encontró diseminación a otros órganos.

Se inició en conjunto con infectología tratamiento con amikacina intravenosa durante 14 días, seguido de trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) vía oral durante 6 meses.

Durante el curso de la nocardiosis, el paciente permaneció en remisión clínica de la CU. Para evitar recaídas o persistencia de la enfermedad, se suspendieron el infliximab y la azatioprina, reemplazando su manejo con vedolizumab a dosis usuales de inducción y mantenimiento.

En revisión por consulta externa cuatro meses después, el paciente comentó síntomas de actividad clínica, con deposiciones líquidas con sangrado de 2 a 4 veces al día. Una colonoscopia reveló actividad moderada de la CU (Puntaje de Mayo endoscópico: 2). Se aumentó la dosis de vedolizumab a 300 mg cada 4 semanas. En los siguientes controles, el paciente no tenía síntomas de actividad clínica (Puntaje Mayo

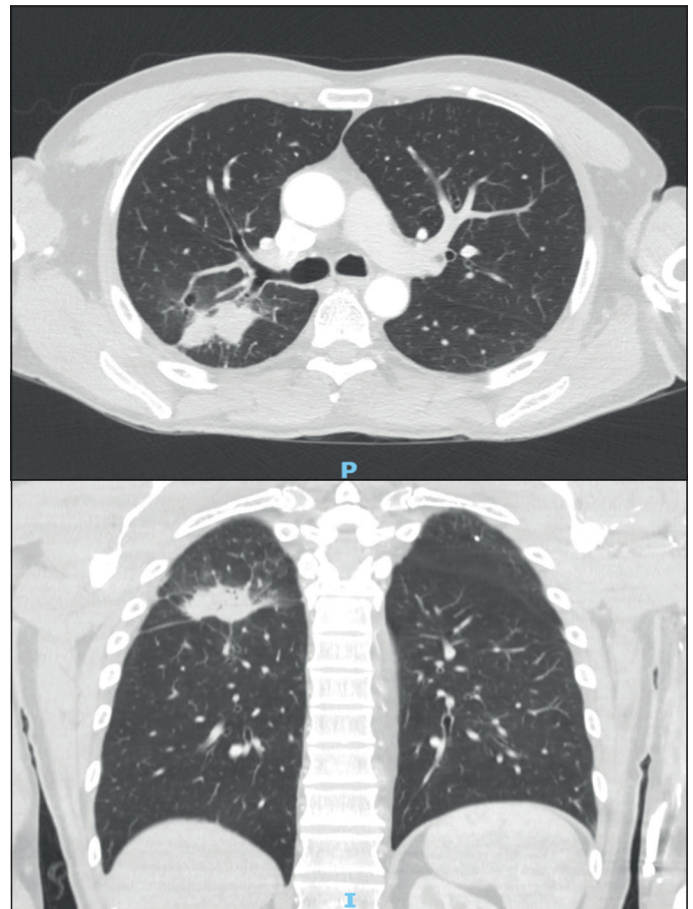


Figura 1. Tomografía de tórax con consolidación, bronquiectasias cilíndricas y árbol en gemación en lóbulo superior derecho en paciente con nocardiosis pulmonar.

clínico 1), la calprotectina fecal estaba en metas (50 ug/dl) y no tenía comprometida su calidad de vida.

En la actualidad, el paciente se encuentra vivo, en remisión clínica, bioquímica y endoscópica.

Discusión del caso

La nocardiosis es una infección granulomatosa y oportunista que ocurre en pacientes con inmunosupresión, como es el caso de pacientes con EII que reciben prolongadamente esteroides, inmunosupresores como tiopurinas y terapia biológica, en especial anti TNF, que aumenta el riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y virales[10]. La inmunidad celular es esencial contra *Nocardia* spp.[11].

Las bacterias del género *Nocardia* spp., pertenecen al grupo *Actinomycetes*, que también incluye *Mycobacterium*, *Corynebacterium*, *Gordona* y *Tsukamurella*[4].

Son bacilos aeróbicos, gram-positivos y parcialmente ácido alcohol-resistentes. De las 80 especies conocidas, sólo 33 son patógenas y las principales aisladas en diferentes reportes globales son *Nocardia cyriacigeorgica* (Anteriormente denominada *asteroides*) que suele causar infección pulmonar, como el paciente comentado, y *Nocardia brasiliensis* que se asocia con infección cutánea[5,7,12].

N. cyriacigeorgica fue descrita por primera vez en 2001 y el primer caso de infección invasiva en humanos fue en un paciente inmunocomprometido con diagnóstico de múltiples abscesos cerebrales[11].

A pesar que se han informado casos de *Nocardia* spp aislados y en coinfección con otros microorganismos como SARS-CoV-2, citomegalovirus, *aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con EII, estos casos son informes aislados y la verdadera probabilidad de nocardiosis no está bien caracterizada en este grupo de pacientes[13].

Los principales sistemas comprometidos son el respiratorio, cutáneo, sistema nervioso central, riñón y ojos, pudiendo alcanzar la diseminación sistémica, cuando se comprometen dos o más órganos[8]. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen el pulmón como sitio primario de infección como consecuencia de la inhalación como método de adquisición, situación de nuestro caso, que tuvo sitio primario de infección a nivel pulmonar[2]. Sin embargo, también puede adquirirse por contacto directo con el suelo, el agua, animales, polvo doméstico, jardines, entre otros ambientes y fómites[10,12].

No existen signos o síntomas patognomónicos de la infección, sin embargo, el inicio de la enfermedad es subagudo o crónico, muy similar a infecciones por micobacterias o incluso, puede simular exacerbación de enfermedades pulmonares crónicas y sarcoidosis pulmonar por eso es importante el estudio histopatológico con técnicas de reacción en cadena de polimerasa, ya que *Nocardia* spp. Son débilmente ácido-alcohol resistente y es difícil su aislamiento con métodos convencionales por su similitud con bacterias del grupo *Ac-*

tinomycetes, a donde pertenecen *Mycobacterium* spp.[2,12].

Los hallazgos radiológicos a nivel pulmonar pueden incluir nódulos únicos o múltiples, masas pulmonares, cavitaciones, infiltrados retículo-nodulares, infiltrados intersticial, árbol en gemación e incluso, consolidación lobar¹³. El paciente comentado en el caso clínico presentó varios de estos hallazgos radiológicos, muy similar a otros informes de casos reportados en otras latitudes[2,3,7]. La tuberculosis es el principal diagnóstico diferencial de esta enfermedad por su semejanza clínica e histopatológica en nuestro medio, siendo también una enfermedad granulomatosa y localizada en pulmón como el sitio primario de infección más frecuente[8,9].

El infliximab puede tener mayor efecto inmunomodulador en comparación con otros medicamentos de la misma clase. Esto se debe a su alta capacidad de fijación al TNF alfa y en otros escenarios de infecciones oportunistas, es el que mayor riesgo tiene[12,14].

Nocardia cyriacigeorgica es sensible al tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) y aminoglucósidos. Similar a nuestro caso, diferentes autores describieron el éxito del tratamiento con estas dos líneas antibióticas en nocardiosis pulmonar asociado a EII[11,15]. El tratamiento debe durar de 2 a 4 semanas intravenoso con aminoglucósido y al menos completar 6 meses por vía oral con TMP/SMX. Incluso, pacientes muy inmunocomprometidos pueden prolongar hasta 12 meses la terapia oral[16].

En general, el tratamiento tiene buena respuesta clínica y los casos reportados en la literatura con falla terapéutica, son en coinfección con *Aspergillus*[1]. Por las características de nuestro paciente, quien presentó infección por bacterias oportunistas en presencia de anti TNF, se cambió el manejo a Vedolizumab, que a pesar que no hay estudios de seguridad en estos escenarios, permite un efecto local a nivel intestinal sin notorios efectos sistémicos[1]. El mecanismo de acción de este anticuerpo monoclonal se dirige a bloquear la integrina $\alpha 4\beta 7$, que reduce infiltración de leucocitos en la mucosa intestinal, teniendo un efecto selectivo en la mucosa del intestino y no sistémico. Esto es probable que reduzca el riesgo de recaídas y nuevas infecciones oportunistas[17,18]. Sin embargo, se requieren estudios aleatorizados que evalúen la seguridad de este medicamento en este escenario. Los factores de mal pronóstico de la nocardiosis conocidos y de más importancia son la presencia de enfermedad pulmonar preexistente, diabetes mellitus, tratamiento a dosis altas de corticoides, uso de inmunosupresores y de terapia biológica, en especial anti TNF[9].

En general, la mortalidad es variable, pero en pacientes con enfermedad diseminada (2 o más órganos) y/o con compromiso de sistema nervioso central, es más del 40%[11,13].

Conclusión

La nocardiosis es una enfermedad poco común que puede afectar a los pacientes con EII que reciben anti TNF e his-

torial de inmunosupresión con tiopurinas y esteroides. Este tipo de infecciones oportunistas requieren un alto nivel de sospecha clínica para realizar diagnóstico y manejo temprano que reduzca la morbimortalidad asociada con la enfermedad diseminada.

Una vez controlada la infección, se debe reanudar el tratamiento de la EII para mantener la remisión clínica y endoscópica. No se dispone de información suficiente para guiar una terapia óptima en estos casos o definir la posibilidad de reiniciar o continuar anti TNF o la necesidad de cambiar a medicamentos con otros mecanismos de acción. Por lo tanto, las decisiones deben tomarse con juicio clínico en conjunto con especialistas en enfermedades infecciosas.

Referencias

- Alonso-Sierra M, Calvo M, González-Lama Y. Nocardia and Aspergillus Coinfection in a Patient with Ulcerative Colitis during Golimumab Therapy. *J Crohns Colitis*. 2016;10(9):1127-8.
- Abreu C. Nocardia infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(21):6491.
- Weber M, Rüdell J, Bruns T, Pletz M, Stallmach A. Pulmonary coinfection with nocardia species and nontuberculous mycobacteria mimicking miliary tuberculosis in a patient with Crohn's disease under combined immunosuppressive therapy. *Z Für Gastroenterol*. 2018;56(06):569-72.
- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):259-82.
- Boamah H, Puranam P, Sandre RM. Disseminated Nocardia farcinica in an immunocompetent patient. *IDCases*. 2016;6:9-12.
- Texto completo [Internet]. [citado 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc5007420?pdf=render>
- Gutiérrez C, Céspedes A, Legarraga P, Morales P, Chanqueo L. Infección por Nocardia cyriacigeorgica en paciente con infección por VIH en etapa SIDA. *Rev Chil Infectol*. 2020;37(3):322-6.
- Garner O, Ramirez-Berlioz A, Iardino A, Mocherla S, Bhairavarasu K. Disseminated Nocardiosis Associated with Treatment with Infliximab in a Patient with Ulcerative Colitis. *Am J Case Rep*. 2017;18:1365-9.
- Yamagata M, Hirose K, Ikeda K, Nakajima H. Clinical Characteristics of Nocardia Infection in Patients with Rheumatic Diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1-4.
- Ali T, Chakraborty A, Mahmood S, Bronze MS. Risk of Nocardial Infections With Anti-tumor Necrosis Factor Therapy. *Am J Med Sci*. 2013;346(2):166-8.
- Parra MI, Martinez MC, Remacha MA, Saéz-Nieto JA, Garcia E, Yagüe G, et al. Pneumonia due to Nocardia cyriacigeorgica in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *J Crohns Colitis*. 2008;2(4):331-2.
- Verma R, Walia R, Sondike SB, Khan R. Pulmonary nocardiosis in an adolescent patient with Crohn's disease treated with infliximab: a serious complication of TNF-alpha blockers. *W V Med J*. 2015;111(3):36-9.
- Moy BM, Shenoy A, Aldrich LB. A case of nocardiosis in a patient with ulcerative colitis on chronic corticosteroids, infliximab, and upadacitinib. *Clin Case Rep*. 2023;11(5):e7362.
- Drone E, McCrory A, Lane N, Fiala K. Disseminated nocardiosis in a patient on infliximab and methylprednisolone for treatment-resistant Sweet's syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(3):300.
- Stratakos G. Cough and fever in a female with Crohn's disease receiving infliximab. *Eur Respir J*. 2005;26(2):354-7.
- Ali T, Chakraborty A, Mahmood S, Bronze MS. Risk of Nocardial Infections With Anti-tumor Necrosis Factor Therapy. *Am J Med Sci*. 2013;346(2):166-8.
- Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.