

Nocardiosis cutánea primaria en un paciente en tratamiento con certolizumab



Primary Cutaneous Nocardiosis in a Man Treated With Certolizumab

Sr. Director:

Actualmente, existe un uso creciente de terapias biológicas para el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias, incluidas las dermatológicas. Entre sus efectos adversos se incluyen las infecciones, algunas de ellas potencialmente graves¹.

Un varón de 53 años, de profesión ganadero, con artritis psoriásica en tratamiento con leflunomida desde hacía 5 años y certolizumab desde hacía 2, consultó por una lesión asintomática de 15 días de evolución en la muñeca, que no mejoraba con claritromicina por vía oral 500 mg cada 12 h y ácido fusídico tópico durante una semana. No había tenido fiebre ni sintomatología sistémica. En la exploración presentaba un nódulo eritemato-violáceo, indurado, de 2 cm, con una costra central, en el dorso de la muñeca izquierda (fig. 1). Se tomó un cultivo con torunda de la superficie de lesión y se realizó una biopsia de piel que se envió para cultivo y estudio histopatológico.

La biopsia mostró un infiltrado inflamatorio superficial y profundo predominantemente neutrofílico, formando abscesos dérmicos focales. No se evidenciaron seudoinclusiones virales. La tinción PAS y plata fueron negativas (fig. 2). El cultivo con torunda fue negativo, pero en el cultivo de piel se aisló *Nocardia brasiliensis* (*N. brasiliensis*) resistente a claritromicina y sensible a trimetoprim-sulfametoxazol (fig. 3). La analítica básica y las tomografías computarizadas (TC) pulmonar y cerebral fueron normales. Ante el diagnóstico de nocardiosis cutánea primaria localizada, se inició trimetoprim-sulfametoxazol 80/400 mg cada 12 h, previa suspensión de certolizumab, con resolución completa en 6 meses.

La nocardiosis es una infección rara que aparece más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos, considerada por algunos autores como una enfermedad infecciosa



Figura 1 Nódulo eritemato-violáceo, indurado, con costra central, en el dorso de la muñeca.

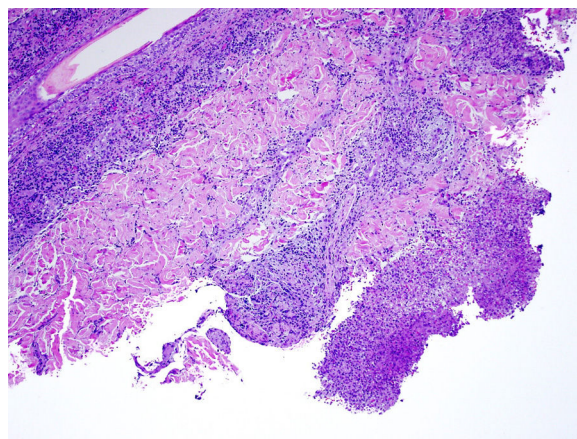


Figura 2 El estudio histopatológico que muestra un infiltrado inflamatorio neutrofílico superficial y profundo formando abscesos focales en la dermis (hematoxilina-eosina $\times 10$).

emergente^{2,3}. La nocardiosis cutánea supone hasta el 25% de los casos y puede ser la puerta de entrada hacia una enfermedad diseminada⁴. Se produce por inoculación directa y principalmente por la especie *N. brasiliensis*. La forma cutánea localizada puede ser indistinguible de otras piodermis y un tercio evoluciona a una forma linfocutánea, con formación de nódulos sobre el trayecto linfático⁵. El diagnóstico diferencial incluye infecciones bacterianas, como el erisipeloide, la tularemia y el carbunco; fúngicas, como la esporotricosis; víricas, como el nódulo de los ordeñadores o el nódulo de Orf; infección por micobacterias atípicas o leishmaniasis. Existe una forma secundaria producida por siembra hematógena desde otro foco, que puede asemejarse a las formas primarias, causando una importante morbimortalidad. El diagnóstico se realiza mediante cultivo tomado por métodos invasivos como la biopsia o el aspirado de pus. Es importante avisar a los microbiólogos ante la sospecha clínica para cultivar la muestra en medios específicos⁶. Es recomendable realizar un antibiograma ya que existen distintos perfiles de sensibilidad entre especies⁷. La histopatología muestra cambios inespecíficos y ocasionalmente la tinción de plata permite ver los microorganismos^{5,6}. Se debe descartar la enfermedad sistémica en los pacientes con nocardiosis cutánea mediante TC pulmonar y cerebral, especialmente en inmunodeprimidos⁶.

El TNF- α desempeña un importante papel en la inmunidad frente a patógenos intracelulares como la *Nocardia* sp.². Se han descrito únicamente 11 casos de nocardiosis en pacientes con anti-TNF, 3 de ellos en forma de nocardiosis cutánea primaria^{2-4,8}, y ninguno asociado a certolizumab. Singh et al. describieron el caso de un paciente de 45 años con enfermedad de Crohn tratado con prednisona e infliximab⁸. Ali et al. publicaron el caso de un paciente de 61 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab². En ambos casos, la especie no pudo ser identificada. Fabre et al. describieron el caso de un paciente de 70 años con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab, metotrexato y corticoides, que desarrolló nocardiosis cutánea primaria por *Nocardia otitidiscaviarum*⁴. En ningún caso se presentaron síntomas sistémicos ni se demostró enfermedad diseminada. Todos tuvieron una evolución favorable tras la retirada del anti-TNF y el

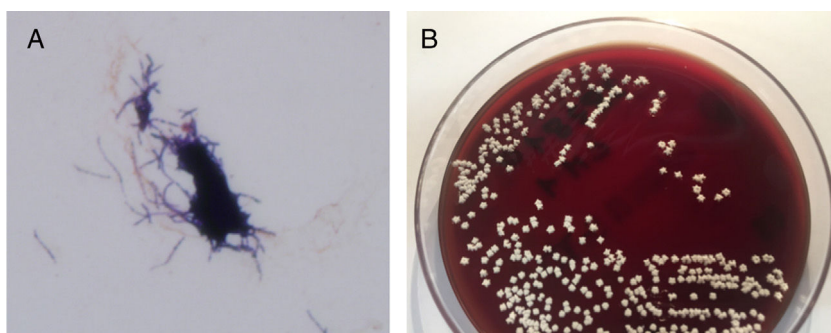


Figura 3 La tinción de Gram mostró cocobacilos grampositivos formando filamentos ramificados (A) y en el cultivo en agar sangre crecieron colonias de *Nocardia brasiliensis* (B).

inicio de trimetoprim-sulfametoxazol^{2,8}, u ofloxacino y clindamicina⁴. A pesar de que la leflunomida se ha asociado con el desarrollo de infecciones por patógenos intracelulares, hasta donde sabemos, no se han descrito casos de nocardiosis. En comparación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, los anti-TNF muestran mayor riesgo de desarrollo de infecciones de piel y partes blandas⁹, lo que unido a la cronología de los hechos nos lleva a considerar al certolizumab como principal condicionante del cuadro actual de nuestro paciente.

No existe actualmente evidencia suficiente para recomendar una pauta farmacológica y una duración concretas, aunque se considera de elección el trimetoprim-sulfametoxazol durante 3-12 meses, según el estado inmunológico del paciente, y en caso de alergia se recomienda realizar una desensibilización³. Las formas localizadas se pueden extirpar quirúrgicamente para acortar la duración del tratamiento¹⁰. Se recomienda la suspensión de los fármacos inmunosupresores y, si no es posible, mantenerlos a la mínima dosis. Si no se produce una mejoría en 2 semanas se deben sospechar resistencia, mala penetración al tejido o necesidad de drenaje quirúrgico. Es importante resaltar que la sospecha clínica es fundamental para un diagnóstico y un tratamiento precoz, así como para la retirada temprana del fármaco anti-TNF^{3,6}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Daniel Tena Gómez, del Servicio de Microbiología, a los Dres. Itziar Eraña Tomás y Jesús Cuevas Santos, del Servicio de Anatomía Patológica, y al Dr. Esteban Martín Echevarría, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara, por su contribución al diagnóstico del paciente y a la redacción del manuscrito.

Bibliografía

- Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:633-41.
- Ali T, Chakraborty A, Mahmood S, Bronze MS. Risk of nocardial infections with anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med Sci.* 2013;346:166-8.
- Abreu C, Rocha-Pereira N, Sarmento A, Magro F. Nocardia infections among immunomodulated inflammatory bowel disease patients: A review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6491-8.
- Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Jorgensen C, Sany J. Primary cutaneous Nocardia otitidiscaviarum infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32:2432-3.
- Guzzi MM, Malieni DF, Torre AC, Galimberti R. Nocardiosis cutánea y sus formas clínicas. *Dermatol Argent.* 2010;16:195-8.
- Lai KW, Brodell LA, Lambert E, Menegus M, Scott GA, Tu JH. Primary cutaneous Nocardia brasiliensis infection isolated in an immunosuppressed patient: A case report. *Cutis.* 2012;89:75-7.
- Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, Cuevas O, Martínez-Alarcón J, Bouza E. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different Nocardia species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1102-4.
- Singh SM, Rau NV, Cohen LB, Harris H. Cutaneous nocardiosis complicating management of Crohn's disease with infliximab and prednisone. *CMAJ.* 2004;171:1063-4.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368-76.
- Lai KW, Brodell LA, Lambert E, Menegus M, Scott GA, Tu JH. Primary cutaneous Nocardia brasiliensis infection isolated in an immunosuppressed patient: A case report. *Cutis.* 2012;89:75-7.
- Gil Redondo^{a,*}, V. Melgar Molero^b, A. Martín Fuentes^a y E. de Eusebio Murillo^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Sanitas La Moraleja, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rociogilredondo@gmail.com (R. Gil Redondo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.04.011>

0001-7310/

© 2019 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.