

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Proteinosis alveolar en un paciente inmunocompetente con infecciones previas por *Legionella* y *Nocardia*

Alveolar proteinosis in an immunocompetent patient with previous *Legionella* and *Nocardia* infections

P. Garmilla Ezquerro^{a,*}, J. Gómez Roman^b, C. García de la Fuente^c y D. Nan Nan^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^c Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

Disponible en Internet el 16 de octubre de 2013

Introducción

La proteinosis alveolar es una enfermedad caracterizada por el acúmulo de material proteináceo en el interior de los alveolos, relacionada con ciertas infecciones pulmonares oportunistas como la legionelosis y la nocardiosis. Estos 2 procesos infecciosos se dan en situaciones de inmunosupresión celular y a su vez, pueden favorecer por sí mismas el desarrollo de proteinosis alveolar secundaria. Las 3 son enfermedades poco comunes, pero estrechamente relacionadas.

Presentamos el caso de un paciente inmunocompetente que presenta una legionelosis, una nocardiosis pulmonar y una proteinosis alveolar. Nunca antes había sido descrito en la literatura la presencia de estos 3 procesos de forma simultánea en inmunocompetentes.

Observación clínica

Varón de 50 años de edad sin antecedentes destacables, con clínica de tos y expectoración blanquecina persistente. Cinco meses más tarde del inicio de los síntomas se

asoció fiebre y se diagnosticó de neumonía de lóbulo inferior izquierdo por *Legionella*, 2 cultivos de esputo y Ag urinario fueron positivos para *Legionella pneumophila* serogrupo 1. El paciente fue tratado con levofloxacino 500 mg al día durante 14 días. Tras el alta, los cultivos se negativizaron. En los 5 meses siguientes los síntomas persistían, y coincidiendo con una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar para completar el estudio comenzó de nuevo con fiebre, con resolución de los síntomas tras tratamiento con levofloxacino. Se realizó tomografía axial de tórax que mostraba imágenes en vidrio deslustrado parcheadas de predominio en lóbulo inferior izquierdo y lóbulo medio, y una gammagrafía con galio que evidenciaba una captación difusa de predominio en lóbulo inferior derecho y de las adenopatías hiliares derechas. El resultado de la biopsia bronquial fue de bronquitis granulomatosa con técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para *Mycobacterium tuberculosis*. Los cultivos de esputo y lavado broncoalveolar fueron negativos. Con estos datos y ante una enzima convertidora de angiotensina elevada y persistencia de los síntomas se inició tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg al día con empeoramiento del estado general, aumento de la tos, expectoración y aparición de disnea. En la auscultación pulmonar presentaba crepitantes en la base izquierda. Entre las pruebas complementarias destacaban: hemograma, velocidad de sedimentación glomerular y proteína c reactiva normales; ferritina de 682 ng/ml; un estudio inmunológico (anticuerpos [Ac] antinucleares,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgarmilla@gmail.com
(P. Garmilla Ezquerro).

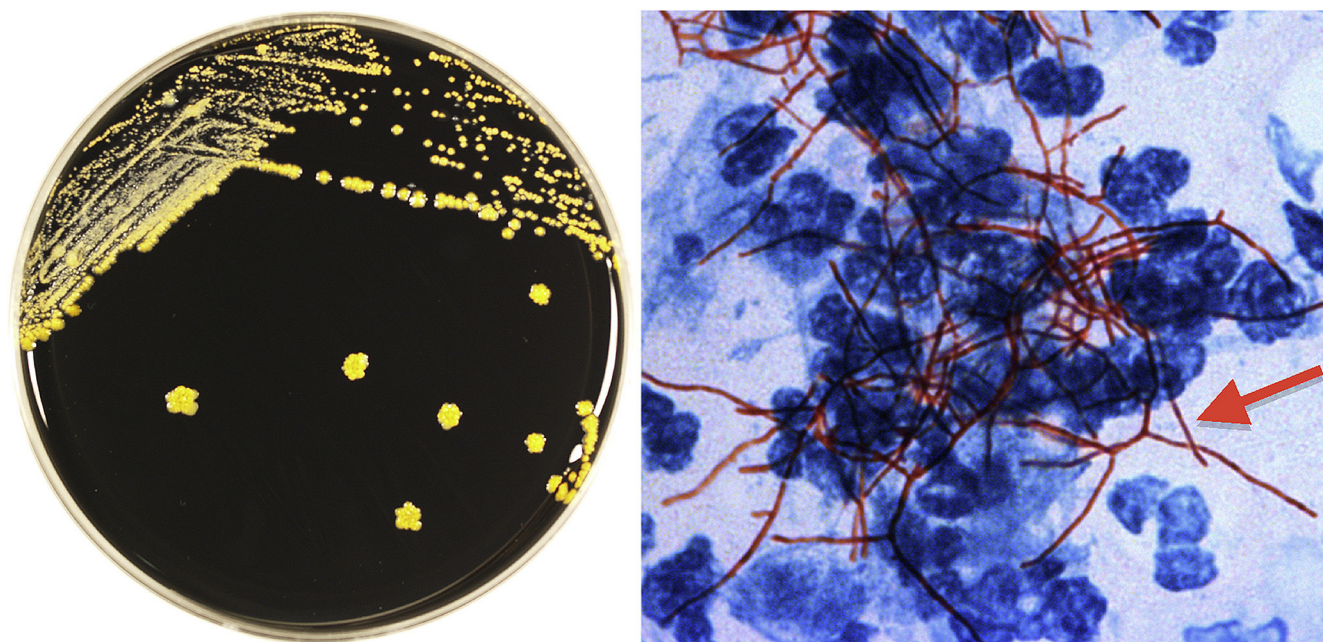


Figura 1 *Nocardia farcinica* en esputo (flecha).

factor reumatoide, Ac antipéptido cíclico citrulinado, Ac antimieloperoxidasa, Ac antiproteína 3, inmunoglobulinas y estudio de inmunodeficiencia celular normales), y serológico (virus de la inmunodeficiencia humana y grupo herpes) negativos; gasometría arterial con una presión arterial de oxígeno de 66 mmHg. En las pruebas de función respiratoria se evidenció una restricción moderada al flujo aéreo. En la tomografía axial computarizada de tórax se objetivaba un patrón en vidrio deslustrado en pulmón izquierdo de predominio en campos medios e inferiores, y alguna afectación paratraqueal de lóbulo superior izquierdo. En 4 cultivos de esputo se aisló *Nocardia farcinica* (fig. 1). Ante ello se retiró paulatinamente el tratamiento corticoideo y se inició tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprim (20 mg/kg/6 h y 4 mg/kg/6 h, respectivamente) y amikacina (1 g/24 h) con mejoría clínica inicial y empeoramiento posterior en el siguiente mes. Se repitió la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial que mostró mediante técnicas de PAS y PAS con digestión previa con diastasa un material granujiento intraalveolar eosinófilo con escasos macrófagos con cristales de colesterol en su citoplasma y ausencia de infiltrado inflamatorio significativo, sugestivo todo ello de proteinosis alveolar (fig. 2). Se realizaron técnicas para descartar la presencia de *Nocardia* (Grocott, Fite-Faraco y PCR para *Nocardia*) que resultaron negativas. Cinco meses más tarde del diagnóstico de nocardiosis pulmonar, el paciente estaba asintomático, las pruebas de función respiratorias se normalizaron y la tomografía axial de tórax no mostraba hallazgos patológicos. Finalmente, el paciente recibió 6 meses de tratamiento con cotrimoxazol. A fecha de hoy, un año y medio más tarde, permanece asintomático.

Discusión

La *Nocardia* es una bacteria del orden de los Actinomycetales aerobia grampositiva, filamentosa. El género *Nocardia* es

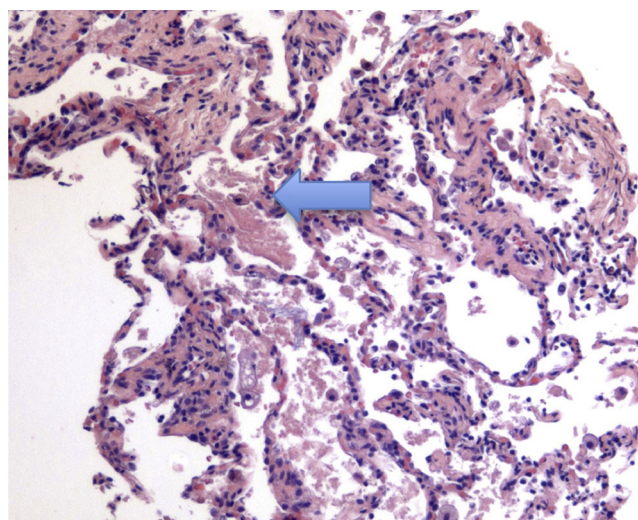


Figura 2 Proteinosis alveolar. Biopsia pulmonar: la flecha señala un material granujiento intraalveolar eosinófilo.

parcialmente ácido-alcohol resistente, puede dar lugar en ciertas ocasiones a granulomas y es de crecimiento lento. Actualmente hay más de 30 especies descritas¹. Entre ellas la más frecuente en los humanos es la *Nocardia asteroides* complex y la más virulenta, y la segunda en prevalencia en nuestro medio es la *Nocardia farcinica*². Las infecciones por *Nocardia* generalmente se adquieren mediante la inhalación o inoculación percutánea³. La principal forma de presentación es la afectación pulmonar en pacientes con inmunosupresión celular, siendo la más frecuente la secundaria al tratamiento con corticoides, seguido de neoplasias, pacientes trasplantados, infección por VIH, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedades granulomatosas crónicas, proteinosis alveolar, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, fibrosis quística²; aunque un tercio de los casos se dan en inmunocompetentes. La mortalidad debida a nocardiosis pulmonar oscila entre un 35 y un 41% (80% si hay afectación del sistema nervioso central) y depende mucho del retraso en el diagnóstico⁴. La incidencia de nocardiosis en España oscila entre 0,39 y 0,55 casos por 100.000 habitantes/año². Las principales manifestaciones clínicas de la nocardiosis pulmonar son: disnea, tos, expectoración y síndrome general. Su diagnóstico se realiza mediante aislamiento del microorganismo en esputo. El tratamiento empírico de la nocardiosis pulmonar se basa inicialmente en biterapia con cotrimoxazol y amikacina, y como alternativa, imipenem o cefalosporinas de tercera generación y amikacina. Inicialmente debe ser intravenoso durante 3 a 6 semanas, completándolo vía oral en monoterapia, con una duración total de 6 a 12 meses según la gravedad del cuadro.

La *Legionella* es un bacilo gramnegativo que precisa medios de cultivos específicos (p. ej., BCYE). Existen más de 50 especies y 70 serotipos. La *Legionella pneumophila* serogrupo 1 produce en más del 90% de los casos la legionelosis. Esta entidad está favorecida en pacientes con defectos en la activación macrofágica⁵. Hay casos de pacientes inmunodeprimidos publicados en la literatura en los que se dan infecciones concomitantes de legionelosis y nocardiosis pulmonar, pero es excepcional⁶. El tratamiento empírico de la legionelosis consiste en levofloxacino o azitromicina durante 14 días⁷.

La proteinosis alveolar es una enfermedad rara que afecta a los pulmones de forma difusa, caracterizada por la acumulación intraalveolar de un material lipoproteínico, PAS positivo, con escasa reacción inflamatoria lo cual predispone a infecciones respiratorias oportunistas como la nocardiosis, entre otras⁸. Hay varias formas descritas: la congénita (mutaciones genéticas); la idiopática, adquirida o del adulto (Ac anti-GM-CSF⁹), que es la más frecuente; la secundaria (relacionada con enfermedades hematológicas, con la exposición a polvos inorgánicos, fármacos), y con infecciones (*Nocardia* spp., *Mycobacterium* spp. y *P. jiroveci*). El principal síntoma es la disnea progresiva, acompañada de tos. En la radiografía de tórax se observan infiltrados intersticiales bilaterales con un patrón micronodular mal definido. La tomografía axial muestra una imagen en vidrio deslustrado con afectación difusa. En el lavado broncoalveolar se encuentra un material opaco, viscoso y de aspecto lechoso, con macrófagos alveolares espumosos, así como un aumento del número de linfocitos y poca cantidad de otras células inflamatorias. La biopsia pulmonar, ya sea transbronquial o abierta, es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico¹⁰. El tratamiento es el lavado broncoalveolar total en el paciente con sintomatología severa.

Los mecanismos fisiopatológicos que predisponen a estas enfermedades aún no están bien establecidos. La nocardiosis pulmonar produce cierta toxicidad local que dificulta el aclaramiento pulmonar, y junto con un mayor número de macrófagos disfuncionantes favorece el desarrollo de enfermedades secundarias como la proteinosis.

En nuestro caso, el paciente comenzó con clínica de tos, expectoración y disnea, con un primer diagnóstico de neumonía por *Legionella*, pese al tratamiento persistieron los síntomas, por lo que se realizó una biopsia pulmonar que fue compatible con neumonía granulomatosa. Al iniciar el tratamiento con corticoides a dosis altas facilitó el aislamiento en los cultivos de esputo de *Nocardia farcinica*. Posteriormente, en una siguiente biopsia pulmonar se estableció el diagnóstico de proteinosis alveolar. Dada la desaparición de los síntomas, la biopsia inicial no concordante, la mejoría de las pruebas de imagen y de las pruebas de función respiratoria, invitó a pensar que la nocardiosis pulmonar fomentó el desarrollo de la proteinosis alveolar.

En conclusión, se trata de un paciente que presenta 3 entidades raras, pero estrechamente relacionadas como son la legionelosis, la nocardiosis pulmonar y la proteinosis alveolar. Nunca antes se había descrito la relación simultánea de estas 3 enfermedades en un paciente inmunocompetente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace Jr RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev. 2006;19:259–82.
2. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. Medicine (Baltimore). 2009;88:250–61.
3. Portolá O, Guitart R, Gómez F, Olona M, Vidal F, Castro A. Epidemiology and clinical manifestations of infection due to *Nocardia* species in Tarragona, 1997–2008: *Nocardia cyriacigeorgica* is an emerging pathogen. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:585–8.
4. Martínez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: Risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14:219–27.
5. Andrews T, Sullivan KE. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. Clin Microbiol Rev. 2003;16:597–621.
6. Yamamoto K, Yamada Y, Hayashi Y, Takeuchi T, Adachi S, Suzuki K, et al. Studies of polymicrobial infection on pneumonia by transtracheal aspiration in the elderly. Kansenshōgaku Zasshi. 1990;64:1433–8.
7. Ulloa FMT. *Legionella pneumophila*. Rev Chil Infectol. 2008;25:208.
8. Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. J Infect. 2012;65:173–9.
9. Greenhill SR, Kotton DN. Pulmonary alveolar proteinosis: A bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. Chest. 2009;136:571–7.
10. Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and management. Curr Opin Pulm Med. 2009;15:491–8.