

Carta al Director

Alicia Godoy Hurtado¹
Carmen Liébana Martos²
Patrick Bartschi¹
Rajab Al-Ghanem¹
José Manuel Galicia Bulnes¹
Jazmín Saldívar Gómez¹

Absceso cerebral por *Nocardia* en paciente diagnosticado de proteinosis alveolar

¹Servicio de Neurocirugía, Hospital Neurotraumatológico de Jaén, España

²Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Médico quirúrgico de Jaén, España.

Article history

Received: 7 July 2020; Revision Requested: 8 September 2020; Revision Received: 22 October 2020; Accepted: 23 October 2020; Published: 23 November 2020

Sr. Editor: La proteinosis alveolar es un raro síndrome que se caracteriza por la acumulación de surfactante y fosfolípidos en el espacio alveolar asociado a disfunción de los macrófagos. Sus manifestaciones pueden incluir desde la ausencia de clínica hasta disnea progresiva, insuficiencia respiratoria, infecciones y fibrosis pulmonar secundaria.

Se puede clasificar en primaria, por una disrupción en la señalización del factor estimulante de colonias de granulocito-macróforos (autoanticuerpos) o hereditaria (mutaciones en CSF2RA o CSF2RB, envueltos en la producción del surfactante); y secundaria, por diversas condiciones (trastornos hematológicos, infecciones o a exposición a diversas sustancias ambientales) [1].

En todas sus formas, el sustrato fisiopatológico reside en el acúmulo de surfactante en los espacios alveolares debido a una deficiente actividad de procesamiento de éste por parte de los macróforos, bien sea por neutralización adquirida, bien por disfunción congénita del factor estimulante de colonias de granulocitos y macróforos (GM-CSF), por mutaciones genéticas de su receptor en la superficie celular o bien, en algunos casos, por alteraciones proteicas del propio surfactante [2].

Tiene una prevalencia de unos 7 casos por millón de habitantes y una incidencia estimada de 0,2-0,4 casos por millón de personas/año sin predominio de raza ni sexo. Es más prevalente en fumadores [3].

La proteinosis autoinmune supone más del 90 % de los casos. El tratamiento tiene como objetivo mejorar los síntomas y la calidad de vida. El lavado alveolar elimina el exceso de surfactante. Nuevas terapias basadas en la modulación autoinmune y el complejo granulocito macrófago como diana terapéutica están en investigación.

La conjunción de una clínica e imágenes radiológicas clásicas junto con positividad en ácido periódico schiff (PAS) del material de lavado alveolar, hacen posible el diagnóstico sin confirmación mediante biopsia [2].

La nocardiosis es una infección causada por la especie oportunista *Nocardia* que se desarrolla normalmente en pacientes inmunocomprometidos. Las especies de *Nocardia* son unos actinomicetos grampositivos aerobios que se encuentran habitualmente en el suelo. Más de un centenar de especies se han descrito, pero sólo una pequeña proporción causan infecciones en el humano. Habitualmente comienza como una infección subaguda que tiende a diseminarse. La infección suele adquirirse por inhalación [4].

Nocardia es la causante de sólo el 2% de los abscesos cerebrales. Se le atribuye normalmente una diseminación hematogena desde un foco pulmonar o una herida contaminada [5]. Puede presentarse como meningitis o abscesificada. Se considera una enfermedad severa que presenta una mortalidad global de hasta el 20% [6]. La especie *Nocardia. farcinica* con frecuencia infecta pulmones, cerebro y piel.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de proteinosis alveolar que desarrolla un absceso cerebral por *N. farcinica* al cabo de 6 meses tras el diagnóstico del proceso pulmonar. Se trata de un paciente de 49 años ex fumador (60 paquetes-año) y trabajador agrícola que ingresó por primera vez en neumología por episodio de disnea de esfuerzo. Tenía contacto habitual con un agapornis y gallinas. Había trabajado en albañilería y en agricultura. En la tomografía computerizada de alta resolución de tórax se apreció patrón pulmonar en empedrado, con áreas extensas en vidrio deslustrado con engrosamiento septal, panlobar, con respeto de algunas áreas subpleurales (Figura 1A). En la biopsia transbronquial se observaron células bronquiales e histiocitos con citoplasma espumoso, compatible con proteinosis alveolar. Reingresó a los 10 días por empeoramiento de la disnea en UCI y se diagnosticó de imagen abscesificada en lóbulo inferior izquierdo. Recibió

Correspondencia:
Alicia Godoy Hurtado
Servicio de Neurocirugía, Hospital Neurotraumatológico de Jaén, España.
E-mail: aliciagodoyhurtado@gmail.com

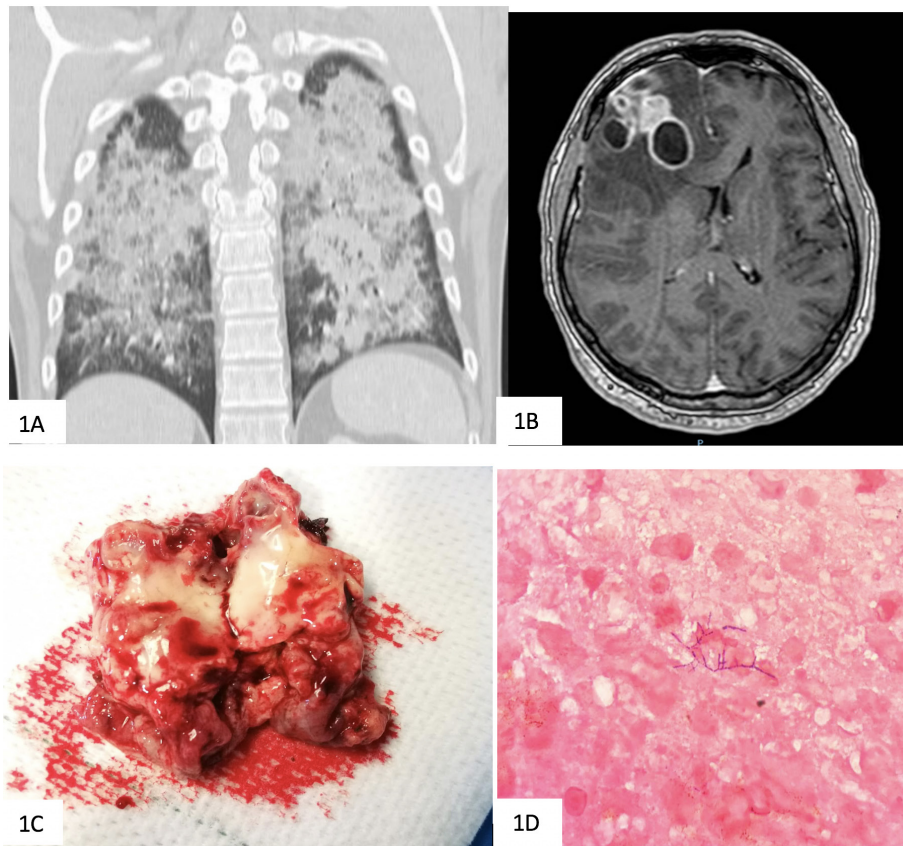


Figura 1 1A. Tomografía computerizada de tórax con áreas extensas en vidrio deslustrado y marcado engrosamiento de los septos interlobulillares. Condensación en lóbulo inferior izquierdo. 1B. Resonancia magnética craneal con voluminoso absceso multilobulado con edema circundante. 1C. Pieza quirúrgica. Nótese el aspecto sólido-quístico y las gruesas paredes del absceso. 1D. Aspecto microscópico. Presencia de numerosos fibroblastos reactivos, neutrófilos polimorfonucleares y necrosis. Estructuras bacilares filamentosas que tiñen con plata compatibles con *Nocardia*.

antibioterapia con piperacilina-tazobactam 4g-cada 6 horas y ciprofloxacino 500mg cada 12h seguido de linezolid 600mg cada 12h, trimetoprim (TMP) +sulfametoxazol (SMX) 160/800 mg cada 12 horas y anfotericina B 1mg / kg/día. No se aisló microorganismo responsable y la evolución fue muy favorable completando tres semanas de combinaciones antibióticas incluyendo TMP/SMX. Se benefició tras este proceso de lavado alveolar total seguido de tratamiento con factores estimulantes de granulocitos durante 4 meses. El paciente evolucionó en todo momento muy favorablemente sin disnea y fue dada de alta a domicilio con oxígeno nocturno.

Cinco meses tras este episodio consulta por cefalea inhabitual que no cede con analgesia. Se diagnosticó mediante resonancia magnética nuclear de lesión compatible con absceso cerebral con intenso edema circundante (Figura 1B). No presentaba ninguna sintomatología respiratoria ni fiebre. Tras un

extenso estudio que incluyó punción lumbar, con cultivos negativos, inició terapia empírica con ceftriaxona 2g cada 12h y vancomicina 1g cada 12h. Fue intervenido resecano cuatro abscesos interconectados de paredes gruesas y contenido purulento, bien delimitado (Figura 1C). En cultivos creció *N. farcicima* (Figura 1D). identificada mediante espectrometría de masas según técnica MALDI-TOF, siendo resistente a ceftriaxona con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 12 mg/L y sensible a ciprofloxacino, amikacina y TMP/SMX con CMI de 0,75, 0,75 y 0,047mg/L, respectivamente. Completó antibioterapia intravenosa dirigida durante 6 semanas, seguida del mismo esquema oral (TMP/SMX 160/800mg cada 12h) durante un año con control hematológico. La evolución clínica fue muy favorable sin secuelas neurológicas y con estabilidad respiratoria.

Según nuestra revisión existen diez casos publicados de pacientes afectados de proteinosis alveolar que desarro-

llan absceso cerebral por este microorganismo, una alta proporción de ellos sin previo conocimiento del síndrome pulmonar y sin síntomas infecciosos. Aquellos con mejor evolución fueron sometidos a cirugía y esquemas antibióticos que incluían en la mayoría de los casos sulfamidas, encontrando tasas de mortalidad de hasta 80% en los casos más antiguos [7,8].

La terapia empírica para la nocardiosis es TMP/SMX, parenteral inicialmente, en dosis de 15 mg/kg TMP y 75 mg/kg SMX cada 12 horas y aminoglucósidos, excepto amikacina. La duración habitual de la terapia secuencial son 6 meses aunque los pacientes inmunocomprometidos necesitan 12 meses de tratamiento. Según publicaciones previas mantendría su eficacia aun mostrando resistencias *in vitro* [9].

La infección del sistema nervioso central por *Nocardia* es una situación rara que se ha descrito con mayor frecuencia en los últimos años debido a mejoras en su diagnóstico en pacientes inmunodeprimidos. El antecedente de proteinosis alveolar puede alertarnos sobre este microorganismo. La resistencia natural a algunos antibióticos, incluidos las cefalosporinas de tercera generación utilizadas habitualmente para infecciones del sistema nervioso central, son la clave a tener en cuenta cuando nos enfrentamos a un posible caso [10].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1):16. doi:10.1038/s41572-019-0066-3
2. Villar A, Rojo R. Alveolar proteinosis: the role of Anti-GM-CSF Antibodies. Arch Bronconeumol 2018; 54 (12): 601-602. doi:10.1016/j.arbres.2018.03.017
3. Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, Lynch JP. Pulmonary alveolar proteinosis. Semin respir crit care Med 2012; 33 (5): 498-508. doi:10.1055/s-0032-1325160
4. Galacho-Harriero A, Delgado-Lopez P, Ortega-Lafont M, Martín-Alonso J, Castilla-Diez JM, Sánchez-Borge B. *Nocardia Farcinica* Brain Abscess: report of three cases. World neurosurg. 2017; 106:1053 e 15-1053 e24.
5. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Rosenblum ML. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. Neurosurgery.1994; 35:622-631. doi:10.1227/00006123-199410000-00007
6. Sakamaki I, Ueno A, Kawasuji H, Miyajima Y, Kawago K, Hishikawa Y et al. Prostate Abscess caused by *Nocardia farcinica*.ID cases. 2019; 18: e00640. doi:10.1016/j.idcr.2019.e00640
7. Carrasco García de León S, González AH, Rivas NV, Gómez JJB. Brain abscess due to *Nocardia* infection in an immunocompetent patient with asymptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Acta Neurol Belg. 2019;119 (2):281-283. doi:10.1007/s13760-017-0815-6
8. Supena R, Karlin D, Strate R, Cramer PG. Pulmonary alveolar proteinosis and *Nocardia* brain abscess. Report of a case. Arch Neurol. 1974;30 (3):266-268. doi:10.1001/archneur.1974.00490330074014
9. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. Mayo Clin Proc 2012; 87(4):403-7. doi:10.1016/j.mayocp.2011.11.016
10. Miralles GD. Disseminated *Nocardia farcinica* infection in an AIDS patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.1994; 13 (6):497-500. doi:10.1007/BF01974641