

Infección pulmonar por *M. kansasii* tras neumonía por citomegalovirus en paciente con trasplante renal

M. León, P. Sánchez*, A. de Diego y E. Orero*

Servicio de Neumología. *Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Se presenta el caso de una mujer de 55 años sometida a un trasplante renal y que desarrolla una infección pulmonar por citomegalovirus (CMV) solapada con la producida por *M. kansasii*. Este segundo germen se manifestó de forma subclínica, y con unas lesiones radiológicas nodulares poco habituales. Se describen los procedimientos y los criterios diagnósticos utilizados para asumir el carácter patógeno de esta micobacteria atípica, en el contexto de inmunodepresión de la paciente. Se discute la responsabilidad atribuible al CMV en el desarrollo de la enfermedad. La evolución fue favorable con un tratamiento que incluyó rifampicina, ciprofloxacina, estreptomycin y etambutol.

Arch Bronconeumol 1994; 30:222-225

M. kansasii infection of the lung after cytomegalovirus pneumonia in a kidney transplant patient

We report the case of a 55-year-old woman who developed a lung infection by cytomegalovirus (CMV) with overlapping infection by *M. kansasii* after receiving a kidney transplant. The second germ infection was subclinical, with unusual nodules showing in X-rays. We describe procedures used and diagnostic criteria applied in determining the nature of this atypical mycobacteremia in an immunosuppressed patient. The outcome was good with treatment that included rifampicin, ciprofloxacin, streptomycin and ethambutol.

Introducción

Los pacientes sometidos a trasplante renal presentan una susceptibilidad mayor de sufrir infecciones por una gran variedad de gérmenes, la mayoría de veces, de carácter oportunista¹. Esta predisposición especial viene condicionada principalmente por el tratamiento inmunosupresor y el deterioro físico producido por el síndrome urémico.

Se presenta el caso de una paciente trasplantada que padece dos infecciones pulmonares consecutivas tras recibir un injerto renal. Inicialmente, se identifica al citomegalovirus (CMV) como el germen causante de la neumonía, aislándose posteriormente un *M. Kansasii* que actúa como patógeno oportunista. La presentación radiográfica, en forma de nódulos pulmonares bilaterales, es poco habitual y obliga a la realización de técnicas diagnósticas agresivas.

Correspondencia: Dr. M. León Fábregas.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 15-7-1993; aceptado para su publicación: 27-7-1993.

Observación clínica

Se trataba de una mujer de 55 años con insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis renal. El 23 de marzo de 1991, 2 años después de permanecer en un programa de hemodiálisis periódica, se realizó un trasplante renal. La función renal se estabilizó con cifras de creatinina sérica en torno a 1,4 mg/dl, y se procedió a su alta hospitalaria con tratamiento inmunosupresor que incluía ciclosporina (7 mg/kg/día) y prednisona a dosis bajas.

Tres meses después, la paciente ingresó nuevamente por un deterioro de la función renal, con elevación de las cifras de creatinina sérica a 4,4 mg/dl, en el contexto de un cuadro respiratorio de tos irritativa y disnea de reposo, que se acompañaba de dolor abdominal difuso y diarrea. En la exploración física se apreció fiebre de 38 °C y en la auscultación pulmonar se evidenciaron crepitantes en campo medio e inferior izquierdo. Las analíticas hematológica y bioquímica rutinarias no mostraron alteraciones de interés. En la gasometría arterial existía una insuficiencia respiratoria con PH, 7,43; PO₂, 45 mmHg; PCO₂, 33 mmHg, y HCO₃, 22 mEq/l. En el estudio radiográfico del tórax se observaba un área de condensación alveolar en el segmento posterior del lóbulo inferior izquierdo (fig. 1). Se practicó fibrobroncoscopia con toma de cepillo bacteriológico y lavado bron-



Fig. 1. Condensación alveolar en el segmento posterior del lóbulo inferior izquierdo.

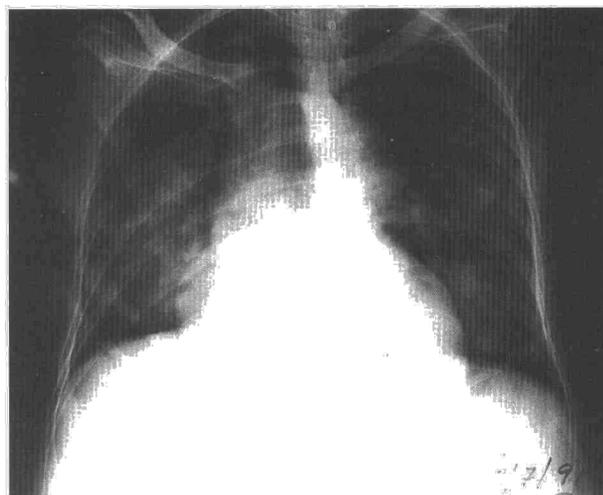


Fig. 2. Nódulos pulmonares bilaterales.

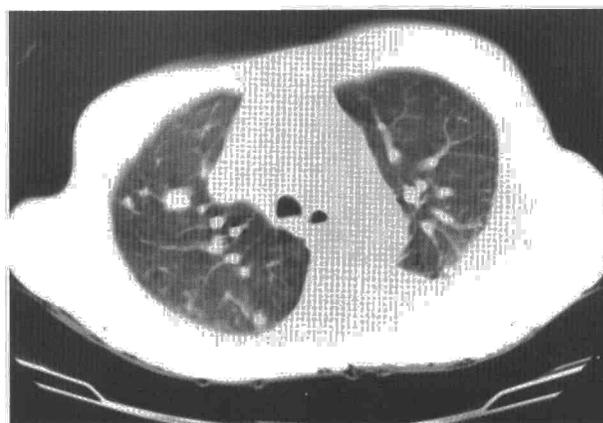


Fig. 3. Nódulos pulmonares con derrame pleural izquierdo.

coalveolar (LBA). El estudio microbiológico de estas muestras demostró la presencia de *E. coli*, *Streptococcus* sp. y *Staphylococcus coagulasa* negativo en el cepillo bacteriológico y de CMV y *Candida albicans* en el LBA. En este momento no se observaron bacilos ácido alcohol-resistentes (BAAR) en el LBA. En 3 muestras de orina se aisló CMV y se detectaron anticuerpos IgM e IgG anti-CMV en suero con títulos de 1/320 y 1/2.560, respectivamente. Los títulos séricos de anti-CMV IgG previos al trasplante eran de 1/640. Con estos resultados, se decidió suspender la administración de ciclosporina y se inició tratamiento antiviral con ganciclovir e inmunoglobulina anti-CMV. A las 48 horas, la paciente quedó apirética y desapareció la insuficiencia respiratoria. En el control radiográfico se comprobó la desaparición de la imagen de condensación alveolar. Tras 14 días de tratamiento se procedió a su alta, con cifras de creatinina de 1,2 mg/dl, reintroduciendo de nuevo la ciclosporina.

El 19 de agosto de 1991, la paciente reingresa con un cuadro respiratorio consistente en tos escasamente productiva. La exploración física y la analítica rutinaria fueron normales. En la radiografía de tórax se observaba la presencia de nódulos pulmonares bilaterales de 1 a 2 cm de diámetro, no cavitados, de predominio en campos medios (fig. 2). En la TAC realizada se apreciaban las mismas lesiones, acompañándose de un pequeño derrame pleural izquierdo (fig. 3). Se practicó toracocentesis y biopsia pleural, siendo las características del líquido pleural de exudado linfocitario, y los resultados de la biopsia de paquipleuritis fibrosa sin granulomas. Los estudios bacteriológicos de esputo, LBA y líquido pleural fueron negativos para BAAR. Se realizó una prueba tuberculínica con 2 U de PPD-RT23 que no mostró induración a las 72 horas. Ante estos hallazgos negativos, se realiza una punción-aspiración con aguja fina transtorácica (PAAF) y control radioscópico de un nódulo situado periféricamente. La citología de la PAAF se describe como fondo necrótico y fibrinoide con algunos PMN e histiocitos y escasas células parenquimatosas, algunas de ellas metaplásicas. El estudio microbiológico de esta muestra demostró la presen-

cia de *M. kansasii* resistente a isoniacida. Un control radiográfico posterior evidenció que el nódulo puncionado estaba cavitado.

Con los resultados obtenidos se inicia tratamiento con rifampicina (600 mg/día), etambutol (600 mg/día), estreptomycinina (1,5 g/semana) y ciprofloxacina (500 mg/12 horas) durante 3 meses, y se mantuvo la administración de rifampicina y ciprofloxacina durante los siguientes 15 meses. Con posterioridad, se confirmó el crecimiento de *M. kansasii* en la muestra del LBA efectuado en el anterior ingreso, 40 días antes. Siguiendo esta pauta, la paciente quedó asintomática y las lesiones radiográficas desaparecieron, quedando únicamente un engrosamiento pleural izquierdo de carácter residual (fig. 4).

Discusión

Las complicaciones infecciosas en los pacientes con trasplante renal son frecuentes, especialmente en los primeros 4 meses, cuando el estado de inmunosupresión es máximo. Durante este período de tiempo, la infección por CMV constituye el hallazgo más frecuente². En la mayoría de ocasiones, sin embargo,

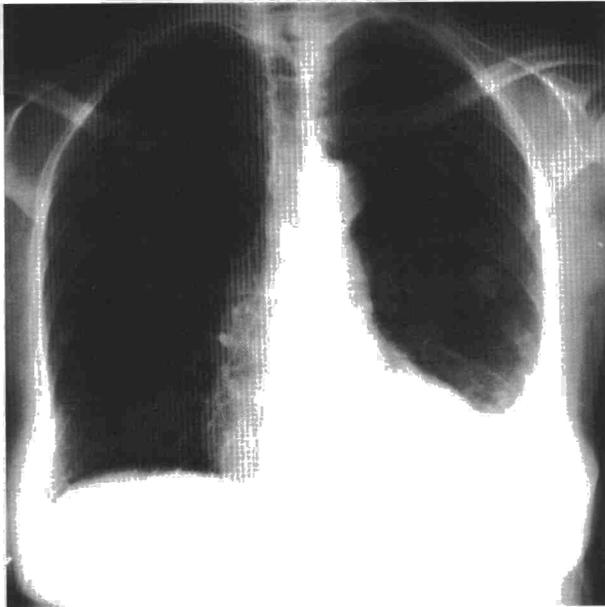
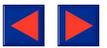


Fig. 4. Engrosamiento pleural izquierdo.

produce una infección sistémica, no limitada al pulmón. Su aparición puede obedecer a dos causas: por un lado, a la transmisión a través de una transfusión sanguínea o del órgano del donante infectado, y por otro, a la reactivación en un receptor seropositivo³. El CMV, además, puede favorecer la sobreinfección o la reactivación de otros gérmenes especialmente parásitos, hongos o micobacterias⁴, actuando como agente inmunodepresor por sí mismo. Los mecanismos de producción de este efecto inmunodepresor son varios: en primer lugar, el virus infecta a los linfocitos T y a las células *natural killer*, causando una inversión del cociente CD4/CD8, y alterando la capacidad de linfocitos y monocitos para producir y responder a las interleucinas 1 y 2; en segundo lugar, la formación de inmunocomplejos anti-CMV ejerce un efecto linfocitotóxico; por último, existe evidencia de que los macrófagos alveolares son especialmente susceptibles al CMV, lo que podría explicar la asociación del virus con algunas infecciones oportunistas pulmonares. Sin embargo, el estado de inmunodeficiencia que presentan los pacientes con trasplante renal no puede ser atribuido únicamente a la introducción de fármacos inmunosupresores. Es un hecho conocido que el deterioro previo causado por el síndrome urémico ocasiona también alteraciones importantes en la respuesta del huésped frente a las infecciones. En este sentido, se han descrito deficiencias en la actividad de los granulocitos y de los linfocitos T en estos sujetos⁵. En el caso presentado, la coexistencia de estos tres factores: tratamiento inmunosupresor, infección por CMV y síndrome urémico previo, ha favorecido, debido a los efectos mencionados sobre la inmunidad celular, la aparición de la infección por *M. kansasii*.

La evolución clínica observada en esta paciente, presenta algunas peculiaridades que conviene señalar: el hallazgo aislado de *M. kansasii* en una muestra no estéril como es el LBA, aunque en nuestro caso se obtuvo con posterioridad en el cultivo, debe ser considerado en principio como una colonización del pulmón. Es necesario su recuento en muestras estériles o su aislamiento repetido, junto a un cuadro clínico característico, para ser considerado el diagnóstico de enfermedad por *M. kansasii*. En nuestro caso, la existencia de criterios microbiológicos y serológicos de infección por CMV, junto a la resolución radiológica de la neumonía únicamente con tratamiento antiviral, nos hace pensar que fuera probablemente el CMV y no *M. kansasii* el germen causante de la neumonía inicial. La aparición de nódulos pulmonares bilaterales 2 meses después, junto a la negatividad de los estudios microbiológicos realizados, nos obligó a plantear un diagnóstico diferencial más amplio, realizando técnicas diagnósticas más agresivas como la PAAF, donde se aisló exclusivamente el *M. kansasii*. Siguiendo los criterios de la American Thoracic Society⁶, la aparición de las imágenes radiológicas no atribuibles a otra causa, junto al cultivo positivo en una muestra estéril como la PAAF, obligó a considerar a estos gérmenes como patógenos y a iniciar tratamiento específico. La paciente evolucionó favorablemente con una pauta de tratamiento que incluyó rifampicina, ciprofloxacina, estreptomina y etambutol.

La incidencia de enfermedad por micobacterias en los trasplantados renales es varias veces superior a la de la población general, y se cifra entre el 0,65 al 2,3%. Las micobacterias atípicas son las responsables del 24 al 42% de estas infecciones⁷. Se ha discutido en la literatura si esta enfermedad es consecuencia de una primoinfección o de la reactivación de un germen oportunista que se desarrolla en un ambiente especialmente favorable por las condiciones de inmunosupresión del paciente. Existen trabajos que han intentado relacionar el patrón radiográfico con el que se manifiesta con cada una de estas posibilidades, haciendo una correlación con la presentación típica de las formas primarias y posprimarias de *M. tuberculosis*, pero los resultados son contradictorios⁸. Se acepta que su presentación clínica es insidiosa y que las imágenes radiológicas pueden ser muy variadas, si bien, en el caso de *M. kansasii* existe una especial tendencia a la cavitación de las lesiones, observada en el 43 al 96%⁸⁻¹⁰. En los pocos casos comunicados por la literatura de pacientes sometidos a trasplante renal y que han sufrido una enfermedad por *M. kansasii* manifestada con imágenes radiológicas nodulares, éstas aparecen entre 2 días y 2 meses después del inicio de la clínica¹¹⁻¹³. La cavitación se da en la evolución posterior.

Coincidimos con otros autores en la utilidad del LBA en estos pacientes¹⁴, ya que la identificación de *M. kansasii* debe alertar cuando aparece en pacientes inmunodeprimidos. Nos parece además interesante destacar la acción del CMV como importante desencadenante de la enfermedad por la micobacteria, e



incidir en la rareza de su presentación radiológica como nódulos pulmonares bilaterales inicialmente no cavitados, que obligan a un amplio diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winston DJ. Infecciones pulmonares en el paciente trasplantado. Rev Clin Esp 1990; Supl: 88-93.
2. Rubin RH. Infection in the renal and liver transplant patient. En: Rubin RH, Young LS, editores. Clinical approach to infection in the compromised host. Nueva York y Londres: Plenum Medical Book Company, 1988; 557-621.
3. Rosenow EC, Wilson WR, Cokerill FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host (part II). Mayo Clin Proc 1985; 60:610-631.
4. Aguado JM, Otero JR. Citomegalovirus e inmunodepresión. Med Clin (Barc) 1993; 100:58-60.
5. Rosenow EC, Wilson WR, Cokerill FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host (part I). Mayo Clin Proc 1985; 60:473-487.
6. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 940-953.
7. Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. Clin Chest Med 1990; 11: 291-308.
8. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, Miller WT. Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Radiology 1985; 157:289-296.
9. Zvetina JR, Maliwan N, Frederick WE, Reyes C. Mycobacterium Kansasii infection following primary pulmonary malignancy. Chest 1992; 102:1.460-1.463.
10. Ahn CH, McLarty JW, Sahn S, Ahn SJ, Hurst GA. Am Rev Respir Dis 1982; 125:388-391.
11. Cruz N, Ramires-Muxó O, Bermúdez RH, Santiago-Delpín EA. Pulmonary infection with *M. Kansasii* in a renal transplant patient. Nephron 1980; 26:187-188.
12. Fraser DW, Buxton AE, Naji A, Barker CF, Rudnick M, Weinstein AJ. Am Rev Respir Dis 1975; 122:125-129.
13. Kunikane H, Shimizu T, Kusaka H, Abe S, Kuze A, Kawakami Y. Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis Showing Wandering Shadows in Chest Roentgenograms. Respiration 1991; 58:321-323.
14. Pisani RJ, Wright AJ. Clinical Utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. Mayo Clin Proc 1992; 67:221-227.