



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS:

OSTEÍTIS VERTEBRAL Y SEPSIS POR
SALMONELLA EN UNA NIÑA CON DEFICIENCIA DE LA
VÍA DE INTERFERÓN GAMMA

PRESENTA:

DR. CARLOS TIBERIO QUEZADA CHALITA.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES



INP

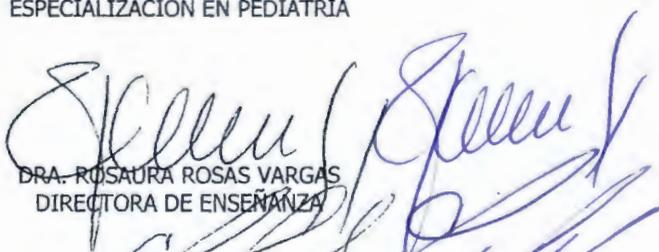
INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

CID
NO CIRCULA

OSTEÍTIS VERTEBRAL Y SEPSIS POR SALMONELLA EN UNA NIÑA CON
DEFICIENCIA DE LA VÍA DE INTERFERÓN GAMMA

TITULO DE LA TESIS


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


SAÚL OSWALDO LUGO REYES
TUTOR DE TESIS



Osteítis vertebral y sepsis por Salmonella en una niña con deficiencia de la vía de interferón gamma

Las inmunodeficiencias primarias son causadas por defectos congénitos en las funciones celulares, humorales o moleculares del sistema inmunológico. Más de 160 de esos defectos han sido descritos, y al menos 100 genes han sido identificados (1). La susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias es un grupo bien definido clínicamente, genéticamente de inmunodeficiencias primarias causadas por mutaciones en los genes que codifican para ambos componentes del eje que forman el interferón gamma y las interleucinas 12 y 23 entre linfocitos y macrófagos (2 , 3) y la vía del estallido respiratorio (4), produciendo alteración en la respuesta inmunológica a patógenos intracelulares. Los pacientes aparentan estar sanos, y con poca frecuencia desarrollan infecciones severas bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias.

En prácticamente todos los casos, los pacientes con susceptibilidad incrementada a infecciones microbianas son vulnerables a micobacterias; pudiendo desarrollar reacciones adversas al bacilo Calmette-Guérin de la vacuna de la BCG e infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas ambientales. Una excepción notable es la Salmonella no-typhi, la cuál causa enfermedad en aproximadamente el 50 % de estos pacientes (2 , 5). A la fecha se han identificado ocho genes (IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, STAT1, IRF8, IKBKG, y CYBB) y 16 genotipos como responsables de este síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias (2 , 3 , 4). Sin embargo, la etiología genética es desconocida en aproximadamente el 50 % de estos pacientes.

En este reporte, describimos el caso de una paciente femenino en edad preescolar quien no presentó reacción alguna con la vacuna de BCG sin embargo desarrolló infección diseminada y severa por Salmonella en asociación con osteítis vertebral, manejada con antibióticos de amplio espectro y resección quirúrgica. Se registró el aislamiento tanto de Mycobacterium tuberculosis como de Salmonella del grupo D.

Se trata de paciente femenino mexicana de 4 años de edad, nacida a término de padres no consanguíneos en el año 2006. Dicho paciente recibió vacuna BCG (cepa Pasteur) al nacimiento. A la edad de 22 meses, se presenta con una historia de 5 meses de evolución con espasticidad cervical y debilidad progresiva descendente en brazos y piernas. La exploración neurológica reveló nervios craneales intactos así como sensibilidad superficial normal, sin embargo con reflejos tendinosos exaltados, así como disminución de la fuerza muscular y reflejo plantar extensor aumentado. Se diagnosticó como síndrome piramidal, y la paciente fue ingresada a hospitalización para inicio de abordaje diagnóstico.

El estudio de tomografía computada de la región cervical reveló la presencia de lesiones osteolíticas de los cuerpos vertebrales a nivel de C7 y T1 (Figura), sugestivas de osteítis tuberculosa de la espina (enfermedad de Pott). La paciente tuvo biopsia excisional de la masa cervical y coperectomía subsecuente. El estudio de las piezas

quirúrgicas reveló inflamación aguda no específica, sin evidencia de formación de granulomas. Una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Además *Salmonella* del grupo D fue aislada de especímenes quirúrgicos y de los hemocultivos seriados. Un régimen de cuatro drogas anti-tuberculosas fue iniciado así como también ceftriaxona endovenosa durante 6 semanas.

Los estudios de laboratorio revelaron leucocitosis con neutrofilia. Las inmunoglobulinas séricas, niveles de complemento, subpoblaciones de linfocitos, y la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio se encontraron dentro de rangos normales. La producción de superóxido por células linfoblastoides (células transformadas por virus de Epstein-Barr) se registró dentro de la normalidad al medirla por medio del estudio de reducción de citocromo C.

Los niveles plasmáticos de interferón gamma fueron indetectables. Un estudio de activación de sangre total con BCG, IL-12 e IFN-Gamma reveló producción normal de interferón en respuesta a estimulación con BCG + IL-12; IL12p40 baja pero presente al realizarse su medición por medio de ELISA; una falta de producción de IL-12p70 en respuesta a BCG + IFN-Gamma (6). Se sospechó de deficiencia parcial de IFNGR en base a la presencia de IL-12 con la falta de respuesta al estímulo apropiado.

La paciente completó nueve meses de tratamiento anti micobacteriano y actualmente se encuentra viva y en buenas condiciones generales. No se han observado otras infecciones micobacterianas u oportunistas. Actualmente se encuentra sin recibir profilaxis oral con antibióticos o interferón gamma recombinante subcutáneo. El análisis genético para la posterior caracterización del defecto está actualmente en proceso.

Nosotros hemos descrito el caso de una niña pre-escolar con síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias quien desarrolló sepsis y osteítis vertebral. Tanto especies de *Salmonella* como de *Mycobacterium tuberculosis* fueron identificadas en especímenes quirúrgicos, teniendo buena respuesta con el tratamiento antibiótico multi droga recibido.

El síndrome de susceptibilidad mendeliana a micobacterias fue probablemente descrito por primera vez en 1951, y su etiología genética fue identificada por primera vez en 1996 (7). Este grupo de defectos inmunológicos tienen un alto grado de heterogeneidad alélica y puede darse de manera recesiva, dominante o con herencia ligada a X y también tanto en formas completas como parciales (2). Contrario a los reportes previos de síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias (2 , 5), la historia de nuestro paciente es notoria en cuanto a que no desarrolló infección por *Mycobacterium bovis* después de la administración de la vacuna BCG, sino que esta inmunodeficiencia se presentó en etapas tempranas de la vida con infección aguda por *Salmonella*, severa e invasiva , la cuál aparentemente coexistió con una infección crónica e insidiosa por micobacterias a nivel de las vértebras causada por *Mycobacterium tuberculosis*.

Salmonella es una bacteria intracelular gram-negativa, anaeróbica facultativa que usualmente causa infecciones gastrointestinales asociadas a alimentos. La bacteriemia se desarrolla en menos del 5 % de todos los pacientes con gastroenteritis por Salmonella (8), y las infecciones diseminadas se presentan de manera poco frecuente, excepto en pacientes con inmunosupresión adquirida (por ejemplo virus de inmunodeficiencia humana, artritis reumatoide, diabetes mellitus, pacientes manejados con bloqueadores del factor de necrosis tumoral) o defectos congénitos (por ejemplo : enfermedad de células falciformes, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Hiper-IgM, deficiencias de MyD88, y deficiencias de NEMO) (9). Las infecciones por Salmonella invasivas, recurrentes , graves y persistentes son vistas en cerca del 50 % de los pacientes con Síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias, especialmente afectando el circuito IL-12/IL-23 del circuito IL-12 / IL-23 / IFN-gamma (8), pero también en pacientes con deficiencia de STAT-1 (5). En nuestro paciente, la edad de inicio (2 años), la presentación clínica (osteítis vertebral multifocal) , y la evolución clínica (buena respuesta a antibióticos con recuperación completa) sugieren un defecto parcial de los genes IFNGR1 , IFNGR2 o STAT-1. Sin embargo, el síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias se define de manera clínica, y nuevas etiologías genéticas están siendo descubiertas de manera rápida.

La osteomielitis vertebral por Salmonella se presenta con varias características similares encontradas en la osteítis vertebral piógena por otros agentes incluidas especies de micobacterias. Dependiendo del contexto, por ejemplo, en regiones del mundo donde la tuberculosis es endémica, la osteítis vertebral por Salmonella puede ser confundida con la forma tuberculosa (10) y ser tratada de manera inadecuada. Cuando nos enfrentamos a lesiones osteolíticas vertebrales, especialmente en pacientes con sospecha de síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias, los estudios histopatológicos y los cultivos son indispensables para los clínicos en la diferenciación entre etiologías de Salmonella y micobacterias.

Figura.



Figura. La tomografía computada de la columna cervical de manera sagital muestra lesiones osteolíticas de los cuerpos vertebrales C7 y T1.

Agradecimientos

Los departamentos de radiología y patología del Hospital Infantil de México discutieron y brindaron la imagen incluida en este reporte. La unidad de investigación en inmunodeficiencias es apoyada por fondos del Consejo Nacional de ciencia y tecnología (Conacyt, # 70062) y la fundación mexicana para niñas y niños con inmunodeficiencias primarias (Fumenip), AC.

Bibliografía

1. Alcais A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest.* 2009; 119 (9):2506-14.
2. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (6):1043-51; quiz 1052-3.
3. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, Fortin A, Haniffa M, Ceron-Gutierrez L, Bacon CM, Menon G, Trouillet C, McDonald D, Carey P, Ginhoux F, Alsina L, Zumwalt TJ, Kong XF, Kumararatne D, Butler K, Hubeau M, Feinberg J, Al-Muhsen S, Cant A, Abel L, Chaussabel D, Doffinger R, Talesnik E, Grumach A, Duarte A, Abarca K, Moraes-Vasconcelos D, Burk D, Berghuis A, Geissmann F, Collin M, Casanova JL, Gros P. IRF8 mutations and human dendritic cell immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2011; 365 (2):127-38.
4. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, Grant AV, Marchal CC, Hubeau M, Chappier A, de Beaucoudrey L, Puel A, Feinberg J, Valinetz E, Janniere L, Besse C, Boland A, Brisseau JM, Blanche S, Lortholary O, Fieschi C, Emile JF, Boisson-Dupuis S, Al-Muhsen S, Woda B, Newburger PE, Condino-Neto A, Dinuer MC, Abel L, Casanova JL. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol.* 2011; 12 (3):213-21.
5. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, Vogt G, de Beaucoudrey L, Feinberg J, Jouanguy E, Boisson-Dupuis S, Fieschi C, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol.* 2006; 18 (6):347-61.
6. Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R, Feinberg M, Leclerc T, Boisson-Dupuis S, Picard C, Bustamante J, Chappier A, Filipe-Santos O, Ku CL, de Beaucoudrey L, Reichenbach J, Antoni G, Balde R, Alcais A, Casanova JL. Bacillus Calmette Guerin triggers the IL-12/IFN-gamma axis by an IRAK-4- and NEMO-dependent, non-cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol.* 2004; 34 (11):3276-84.
7. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, Levin M, Blanche S, Seboun E, Fischer A, Casanova JL. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med.* 1996; 335 (26):1956-61.
8. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol.* 2003; 33 (6):1461-4.
9. Freeman AF, Holland SM. Persistent bacterial infections and primary immune disorders. *Curr Opin Microbiol.* 2007; 10 (1):70-5.

10. Laloum E, Zeller V, Graff W, Aerts J, Chazerain P, Mamoudy P, Ziza JM, Desplaces N. Salmonella typhi osteitis can mimic tuberculosis. A report of three cases. Joint Bone Spine. 2005; 72 (2):171-4.