

# Ateneo de residentes de clínica pediátrica HNRG

Sección a Cargo de **JULIA DVORKIN** y **MARÍA VICTORIA LÓPEZ (CODEI)**

**FLORENCIA ACUÑA<sup>a</sup>, MAYRA PITÓN<sup>a</sup>, ANA TORRADO<sup>b</sup>, MARIANA LAVIA<sup>c</sup>**

## PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

**Nombre y apellido:** D.R.

**Edad:** 14 años.

**Procedencia:** General Pico, La Pampa.

**Motivo de consulta:** Tendencia al sueño, negativa a la ingesta y a la deambulación.

## ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de sexo femenino, de 14 años de edad con antecedentes de inmunodeficiencia primaria caracterizada por mutación STAT1 con ganancia de función, secuelar neurológica secundaria a meningitis por *Mycobacterium bovis*, y encefalopatía crónica con válvula de derivación ventrículo peritoneal. Consulta en Hospital zonal por tendencia al sueño y negativa a la vía oral (manteniendo aporte enteral por gastrostomía) asociadas a negativa a la deambulación, de dos días de evolución. No refiere vómitos, permaneciendo afebril desde el inicio del cuadro.

Por las manifestaciones clínicas y los antecedentes de la paciente, se solicita tomografía axial computada (TAC) de sistema nervioso central (SNC) en la que se observa lesión ocupante de espacio en parénquima cerebral derecho. Se realizan hemocultivos pareados y cultivo de líquido cefalorraquídeo, se medica con ceftriaxona a dosis meníngeas y se deriva ese mismo día a centro de mayor complejidad.

## ANTECEDENTES PERSONALES

- Candidiasis mucocutáneas e infecciones pulmonares bacterianas recurrentes desde el nacimiento.
- 2 años 7 meses: meningoencefalitis con rescate de *Mycobacterium bovis*. Presenta hiper-

tensión endocraneana secundaria por lo que se coloca válvula de derivación ventrículo peritoneal.

- 6 años: por antecedentes personales se realizan estudios inmunológicos que informan déficit de STAT1 con ganancia de función, de lo que surge la contraindicación de aplicar vacunas a virus vivos atenuados. Sin antecedentes familiares de relevancia.

## EXÁMEN FÍSICO AL INGRESO

Paciente en regular estado general, somnolienta, reactiva, con tono muscular y pares craneales con función conservados. Movilidad activa y pasiva de los 4 miembros normales. Paciente normocárdica, eupneica. Normotensa. Normohidratada. Sin signos de hipertensión endocraneana ni de irritación meníngea. Resto del examen físico sin particularidades.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Por tratarse de una paciente inmunodeficiente con signos clínicos y TAC de SNC compatibles con lesión ocupante de espacio cerebral, con diagnóstico presuntivo de causa infecciosa, se inicia tratamiento empírico con dexametasona, meropenem, vancomicina y fluconazol.

Los estudios complementarios realizados son:

- Nuevos hemocultivos pareados, con resultado negativo.
- Serologías: IgM Citomegalovirus (CMV), IgM Epstein Barr Virus (EBV), PCR para HIV, CMV, EBV negativas.
- IgM *Toxoplasma gondii*, IgM *Histoplasma capsulatum* negativas.
- Antigenemia en sangre para *Cryptococcus neo-*

a. Residente de 3<sup>er</sup> año de Clínica Pediátrica. HNRG.

b. Residente de 3<sup>er</sup> año de Clínica Pediátrica del Sanatorio Itoiz.

c. Jefa de Residentes de Clínica Pediátrica. HNRG.

*formans* negativa; Antígeno *Histoplasma capsulatum* en orina negativo.

- Lavados gástricos con cultivo para BAAR negativos.
- Radiografía de tórax sin particularidades.
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cerebro con contraste: se observa lesión de bordes definidos, que realza con contraste, multilobulada, de contenido heterogéneo con edema perilesional y afectación de histoarquitectura del parénquima circundante (*Figura 1*).
- Se realiza búsqueda de focos profundos: ecografía abdominal, ecocardiograma y fondo de ojos, dentro de límites normales.

El equipo tratante decide abordar a la paciente de forma multidisciplinaria y realizar biopsia de lesión parenquimatosa de SNC para completar la búsqueda de etiología infecciosa, obteniéndose los siguientes resultados:

- Cultivo para gérmenes comunes, hongos y micobacterias negativos.
- PCR panfúngica negativa
- Ziehl Neelsen (ZN) positivo ++, 1 a 10 BAAR por campo.
- PCR para micobacterias positiva para complejo *Mycobacterium tuberculosis spp.*
- Anatomía patológica: lesión cerebral temporal, granulomas necrotizantes y presencia de

elementos bacilares positivos con técnica de Grocott y ZN.

Con resultado positivo para complejo *Mycobacterium tuberculosis spp.* se inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Se recibe luego la tipificación para *Mycobacterium bovis*. El catastro familiar resulta negativo. Se asume el cuadro como reactivación de tuberculosis diseminada previa. Con el diagnóstico etiológico se suspende el tratamiento con meropenem y vancomicina.

La paciente presenta evolución clínica favorable, con recuperación neurológica y conexión habitual.

### DIAGNÓSTICO FINAL

Reactivación de infección por *Mycobacterium bovis* con impacto en sistema nervioso central.

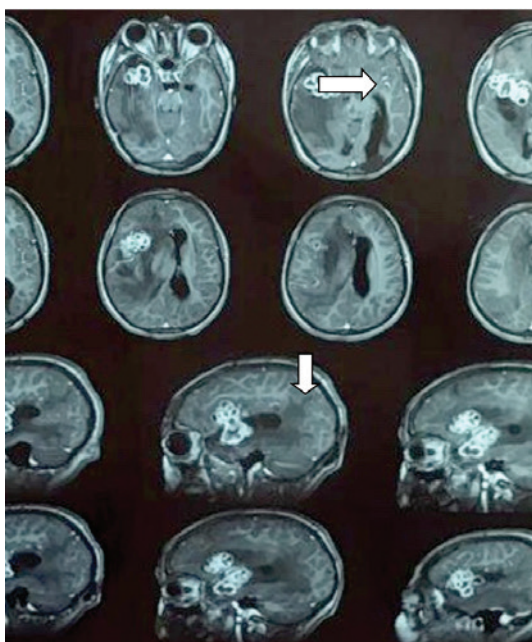
### DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias son un grupo heterogéneo de enfermedades. La incidencia global se estima en 1:1000-2000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup> Desde su descubrimiento en 2011, las mutaciones con ganancia de función STAT1 se han identificado cada vez más en todo el mundo. Los transductores de señal y los activadores de la transcripción (STAT) son una familia de proteínas que desempeñan funciones esenciales en el desarrollo, la proliferación y la respuesta inmune.<sup>2</sup> Las mutaciones en este gen determinan la presencia de cuatro fenotipos clínicos diferentes:

1. Las deficiencias autosómicas recesivas (AR) completas o
2. parciales que conducen a la susceptibilidad a enfermedades bacterianas y virales,
3. La deficiencia de pérdida de función autosómica dominante AD (LOF – *loss of function*) expone a enfermedades micobacterianas, y
4. La ganancia de función AD (GOF – *gain of function*) se caracteriza por candidiasis y autoinmunidad.<sup>3</sup>

En este caso, la paciente presenta antecedente de candidiasis a repetición, compatible con el fenotipo de déficit de STAT1 con ganancia de función, aunque al tratarse de una inmunodeficiencia combinada es susceptible también a infecciones de etiologías virales, bacterianas, otras infecciones fúngicas y micobacterias,<sup>3,4</sup> especialmente por *Mycobacterium bovis* (y su forma vaccinal, el Bacilo de Calmette-Guérin -BCG-) y *Mycobacterium avium*.<sup>5</sup>

**Figura 1.** Resonancia Magnética de SNC: Se observa lesión multilobulada de bordes definidos, que realza con contraste





Las infecciones del SNC por complejo *Mycobacterium tuberculosis* pueden presentarse de diversas formas: meningitis, tuberculoma, abscesos de cerebro y leptomeninges. *Mycobacterium bovis* es un miembro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y es una causa importante de enfermedad en el ganado, pero también puede causar enfermedad en humanos. La transmisión a individuos inmunocompetentes, generalmente ocurre después del contacto cercano con animales infectados o por el consumo de productos lácteos contaminados no pasteurizados.<sup>6</sup> En pacientes inmunocomprometidos una forma frecuente de presentación es la neuroinfección secundaria a *Mycobacterium bovis* post vacunación con BCG.<sup>7</sup> En este caso, se asume el cuadro como una reactivación en el SNC de una infección secundaria a *Mycobacterium bovis* dado que el catastro familiar es negativo y la paciente no fue revacunada con BCG. Las reactivaciones de *Mycobacterium bovis* están muy poco descritas en la literatura, siendo aún más infrecuentes las infecciones del sistema nervioso central.

En cuanto al tratamiento de la neuroinfección por complejo *Mycobacterium tuberculosis*, la recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría sugiere indicar isoniacida, rifampicina, estreptomina y pirazinamida por dos meses seguido de isoniacida y rifampicina por 7-10 meses, además del uso de corticosteroides.<sup>8,9</sup> Para el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium bovis* existe evidencia muy limitada. Actualmente se sugiere utilizar isoniazida-rifampicina o isoniazida-rifampicina-etambutol, aunque el beneficio obtenido al agregar etambutol sigue siendo evaluado.<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

El desconocimiento de las inmunodeficiencias lleva a un retraso diagnóstico que origina complicaciones por infecciones recurrentes. El déficit de STAT1 con ganancia de función es una patología infrecuente y de reciente descubrimiento, conocer sus manifestaciones clínicas es de fundamental importancia para sospecharla. El diagnóstico microbiológico es esencial en los pacientes portadores de inmunodeficiencias que cursan un cuadro infeccioso, para su correcto tratamiento dada su susceptibilidad a gérmenes poco frecuentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neth O, Méndez Echevarría A. Inmunodeficiencias 2019. En Cursos de formación. Continuum 2019 (en línea). Disponible en <https://continuum.aeped.es/courses/info/659#.XW0shNThBkg>.
2. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(5):1665-9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.020
3. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016;127(25):3154-64. doi: 10.1182/blood-2015-11-679902.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38(1):129-43. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
5. Reed B, Dolen W. The Child with Recurrent Mycobacterial Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18(8): 44 doi: 10.1007/s11882-018-0797-3.
6. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Human Tuberculosis caused by *Mycobacterium Bovis*: New York City 2001–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54 (24): 605-8.
7. Coppes MJ, Olivieri NF, Howes M, et al. Mycobacterial brain abscess possibly due to bacille Calmette-Guerin in an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 1992;14(3):662-5. DOI: 10.1093/clinids/14.3.662
8. Starke JR, Jacobs RF, O'Brien RJ. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992; 89: 161–5. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/89/1/161>.
9. Enfermedades infecciosas: tuberculosis. Diagnóstico de Tuberculosis. Guía para el Equipo de Salud. Ministerio de salud de la Nación. ISSN 1852-1819/ISSN 1852-219X (en línea) Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia\\_de\\_diagnostico\\_tratamiento\\_y\\_preencion\\_de\\_la\\_tuberculosis\\_2015.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_preencion_de_la_tuberculosis_2015.pdf).
10. Lan Z, Bastos M, Menzies D. Treatment of human disease due to *Mycobacterium bovis*: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48(5):1500-1503. DOI: 10.1183/13993003.00629-2016.