

Infecciones por *Serratia*, ¿debemos pensar en inmunodeficiencias primarias?

Serratia infections, should we think about primary immunodeficiencies?

Lic. Alicia Montaner Ramón^a, Lic. Laura Murillo Sanjuán^a, Lic. Cristina Martínez Faci^a,
Dr. Carmelo Guerrero Laleona^a y Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate^a

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria, con una incidencia de 1/200 000-250 000 recién nacidos vivos. Afecta, principalmente, a varones; la mayoría de las mutaciones son ligadas al cromosoma X y las formas autosómicas recesivas ocurren, con más frecuencia, en comunidades con mayor número de matrimonios consanguíneos. Se caracteriza por sensibilidad a infecciones recurrentes y graves, bacterianas y fúngicas, con formación de granulomas, debido a la incapacidad de los fagocitos para generar compuestos reactivos de oxígeno, necesarios para la muerte intracelular de microorganismos fagocitados.

Se presentan tres casos de enfermedad granulomatosa crónica en los que se aisló *Serratia marcescens* y, tras una anamnesis minuciosa y obtener resultados de pruebas de funcionalidad de neutrófilos, se llegó a un diagnóstico molecular de la enfermedad.

La enfermedad granulomatosa crónica puede manifestarse de formas muy variadas, por lo que el alto índice de sospecha y una buena anamnesis son fundamentales para alcanzar un diagnóstico.

Palabras clave: *inmunodeficiencia primaria, granuloma, Serratia marcescens, fagocitos, pediatría.*

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency with an incidence of 1/200,000-250,000 live births. CGD affects mainly male patients, most of the mutations being X-linked, and autosomal recessive forms occur more frequently in communities with greater numbers of consanguineous marriages. CGD is characterized by sensitivity to recurrent and severe bacterial and fungal infections, with formation of granulomas due to the inability of phagocytes to generate reactive oxygen compounds, necessary for the intracellular death of phagocytic microorganisms.

We report three cases of CGD in which *Serratia marcescens* was isolated, and after detailed anamnesis and performance of neutrophil function tests, a molecular diagnosis of the disease was reached.

CGD can be manifested in a wide variety of ways, so that high suspicion and a meticulous anamnesis are essential to reach a diagnosis.

Key words: *primary immunodeficiencies, granuloma, Serratia marcescens, phagocytes, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e108>

Cómo citar: Montaner Ramón A, Murillo Sanjuán L, Martínez Faci C, et al. Infecciones por *Serratia*, ¿debemos pensar en inmunodeficiencias primarias? Arch Argent Pediatr 2017;115(2):e108-e111.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, caracterizada por una alteración en el metabolismo oxidativo de los fagocitos, por ausencia o inactivación de uno de los componentes del complejo nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).^{1,2}

El complejo NADPH oxidasa se localiza en la membrana plasmática de los fagocitos. Consta de cinco componentes proteicos: dos unidos a la membrana plasmática –gp91-phox (*phagocyte oxidase*) y p22-phox, que forman el citocromo b558– y tres citosólicos –p47-phox, p67-phox y p40-phox3–. Este complejo genera anión superóxido, peróxido de hidrógeno, ácido y otros productos microbicidas que ejercen efectos tóxicos sobre los microorganismos fagocitados.^{1,2}

La estimulación del fagocito desencadena, por unión de microorganismos opsonizados a receptores de superficie, el ensamblaje del complejo enzimático activo e induce el estallido respiratorio.^{1,3}

La clínica típica de la EGC son infecciones recurrentes, sobre todo, por bacterias y hongos, y lesiones de carácter granulomatoso, predominantemente en zonas de contacto directo con el entorno, pero puede presentar una amplia variabilidad clínica.^{1,2,4}

Exponemos 3 casos con diferentes presentaciones clínicas al momento del diagnóstico.

a. Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Lic. Alicia Montaner Ramón, alicia87mr@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-9-2016

Aceptado: 7-12-2016

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón sin antecedentes familiares de interés, con peso y talla en percentil 10-25. En los 3 primeros años de vida, presenta 3 episodios de otitis media supurada. A los 3 años de edad, tras un cuadro de disuria, se le diagnostica cistitis eosinofílica (por biopsia) y se extirpa un granuloma vesical. Entre los 4 y los 5 años de edad, presenta varios episodios febriles (cada 4-5 semanas, con duración de 3-5 días) y requiere varios ingresos para antibioterapia intravenosa. Durante los ingresos, se realizan hemograma, que es normal; IgG: 1270 mg/dL; IgA: 199 mg/dL; IgM: 213 mg/dL; IgD: 128 UI/mL; y poblaciones linfocitarias: CD3 80,7%, CD4+CD3+ 32%, CD8+CD3+ 45,1%, CD4/CD8 0,7, CD19 14,5%, CD56+CD16+CD3- 4%. A los 5 años de edad, presenta un cuadro de fiebre y poliserositis, y se aísla, en el líquido ascítico, *Serratia marcescens*, y, en los meses siguientes, 2 episodios de bacteriemia por *Salmonella* spp. En este contexto, se realiza el test de reducción de nitroazul de tetrazolio (*nitroblue tetrazolium test*; NBT, por sus siglas en inglés), con patrón compatible con EGC. Se inicia profilaxis con itraconazol y trimetoprim-sulfametoxazol, y se solicita un estudio genético, en el que se detecta una mutación en el gen *CYBB*, que confirma la enfermedad. Se realiza un estudio genético familiar y se confirma el estado de portadora de la madre del paciente. Actualmente, el paciente tiene 15 años y presenta una exploración física normal, con peso y talla adecuados a su edad. No ha sido sometido a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y recibe profilaxis antimicrobiana e interferón gamma, con adecuada evolución clínica.

Caso 2

Varón sin antecedentes familiares reseñables, con peso y talla en percentil 50, con historia de absceso glúteo que requirió antibioterapia intravenosa y drenaje quirúrgico a los 7 meses de vida, que ingresa con 12 meses de edad por celulitis en la cara interna del pie izquierdo de 3 semanas de evolución, sin mejoría con amoxicilina-clavulánico oral. La radiografía muestra un foco de osteomielitis, por lo que se inicia un tratamiento con cefotaxima y cloxacilina intravenosos, y, tras el drenaje de la lesión, se aísla en el cultivo *Serratia marcescens*. En el mismo ingreso, presenta, posteriormente, un absceso en la muñeca derecha y se aísla

Candida albicans. Ante la sospecha de alteración de la fagocitosis, se realiza la técnica del estallido respiratorio mediante el test de oxidación de dihidrorodamina, compatible con EGC. Al momento del diagnóstico, presenta hemograma con leucocitosis (fórmula normal); hemoglobina: 11,1 g/dL; plaquetas: 859 000/mm³; velocidad de sedimentación globular (VSG): 61 mm/h. Se inicia profilaxis con itraconazol y cotrimoxazol, y se realiza un estudio genético, en el que se halla una mutación en el gen *CYBB* que confirma la patología. El estudio familiar es negativo, y se diagnostica una mutación *de novo*. Actualmente, el paciente tiene 6 años y su exploración física es normal. No ha sido sometido a TPH. Recibe profilaxis antimicrobiana, con adecuada evolución clínica.

Caso 3

Varón con aftas bucales y repetidas otitis medias supuradas, con peso y talla en el percentil 25, que, a los 22 meses, presenta adenitis laterocervical; a los 26 meses, granuloma en la mejilla; y, a los 29 meses, forúnculo perianal. Todos ellos precisan drenaje quirúrgico, sin obtenerse aislamiento microbiológico. A los 2 años y 8 meses, presenta adenoflemón laterocervical derecho, que no mejora con antibiótico oral, por lo que se instaura antibioterapia intravenosa y drenaje quirúrgico, y se aísla *Serratia marcescens* en el cultivo. Durante el ingreso, hemograma con leucocitosis (fórmula normal); hemoglobina: 12,4 g/dL; plaquetas: 331 000/mm³. Ante la sospecha de inmunodeficiencia por alteración de la fagocitosis, se realiza un estudio de NADPH oxidasa (test de dihidrorodamina), compatible con EGC, y se confirma, en el estudio genético, una mutación del gen *CYBB*. El estudio genético familiar confirma el estado de portadora de su madre. Actualmente, el paciente tiene 4 años y medio, y presenta, como único dato en la exploración, adenopatías laterocervicales e inguinales menores de 1 cm; no ha sido sometido a TPH y recibe profilaxis antimicrobiana.

DISCUSIÓN

La EGC es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, caracterizada por una alteración de las células fagocíticas (neutrófilos y monocitos).^{1,2} El defecto se debe a una mutación en los genes que codifican alguno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, encargado de catalizar la formación del anión superóxido mediante el "estallido

respiratorio". Esta reacción es crucial para completar la degradación de muchos gérmenes, principalmente, hongos y algunas bacterias. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son infecciosas y las secundarias a la formación de repetidos granulomas, en localizaciones muy variadas.^{1,2}

Se presentan tres casos de EGC, sin antecedentes familiares de interés en ninguno de ellos. Según el defecto genético, la EGC puede ser de herencia ligada al cromosoma X o autosómica recesiva. De las cinco proteínas que forman el complejo enzimático, la mutación del gen *CYBB* del cromosoma X, que codifica la proteína gp91-phox, es responsable de la mayoría de los casos (65%),^{2,3,4} como en los 3 casos presentados. El resto de las mutaciones responsables de la enfermedad, menos frecuentes, son de herencia autosómica recesiva.

La infección que condujo a la sospecha diagnóstica en cada uno de los casos fue de diferente origen: el primer caso presentó un granuloma vesical y un cuadro de poliserositis; el segundo, una osteomielitis; y el tercero, repetidas adenopatías. Sin embargo, en los tres casos, el germen aislado fue *Serratia marcescens*. La EGC debe sospecharse ante repetidos cuadros infecciosos y lesiones abscesificadas, con pobre respuesta a los tratamientos habituales.^{2,5}

La sintomatología inicial de la enfermedad puede ser muy diversa, dada su gran heterogeneidad clínica, como ocurre con nuestros pacientes, pero las infecciones graves por patógenos poco habituales, sobre todo de tejidos blandos y óseas, deben hacernos sospechar esta patología e iniciar el proceso diagnóstico.^{2,3}

Se desconoce la incidencia exacta de la enfermedad, pero se estima en 1 caso por cada 200 000-250 000. Además, debido a que la mutación más frecuente es de herencia ligada al X (gen *CYBB*), habitualmente, los padres no presentan las manifestaciones tan graves de esta enfermedad,² como ocurre en nuestros 3 pacientes, que no tenían antecedentes familiares de la patología. En dos de los pacientes, se encontró que la madre era portadora de la mutación, mientras que el otro presentó una mutación *de novo*.

Dadas las características hereditarias de la EGC, es necesaria una anamnesis minuciosa, así como un alto grado de sospecha clínica de la enfermedad, que permita realizar las pruebas necesarias para llegar al diagnóstico.

Tradicionalmente, han existido diversas

técnicas diagnósticas de EGC, que miden los radicales libres producidos por los neutrófilos. La más utilizada en la actualidad es la dihidrorodamina,¹⁻³ que, junto con la ya menos empleada reducción de NBT, miden los radicales por citometría de flujo. El diagnóstico definitivo se obtiene a través del estudio genético.⁶

Ante la sospecha de EGC, es fundamental instaurar un tratamiento profiláctico antimicrobiano con cotrimoxazol e itraconazol, como se hizo con nuestros 3 pacientes. De ello dependerá la evolución y el pronóstico de la enfermedad, que han mejorado notablemente en los últimos años, al reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones.⁶

Por el momento, no existe tratamiento curativo, salvo el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.^{7,8} La terapia génica para reconstituir la actividad de la NADPH oxidasa en las células deficientes se encuentra en fase de estudio.^{9,10}

En conclusión, la EGC debe sospecharse ante repetidos cuadros infecciosos y lesiones abscesificadas por gérmenes poco frecuentes y con pobre respuesta a los tratamientos habituales. Dada su gran heterogeneidad clínica, es necesario un alto grado de sospecha, que permita realizar las pruebas necesarias para llegar a un diagnóstico precoz. La instauración de profilaxis antibacteriana y antifúngica condiciona el pronóstico de estos pacientes al disminuir la frecuencia y la gravedad de las complicaciones infecciosas. El diagnóstico molecular permite, además, identificar el tipo de herencia, y se puede ofrecer consejo genético a la familia de cara a futuros embarazos. ■

REFERENCIAS

1. Van den Berg JM, Van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4(4):e5234.
2. Chronic Granulomatous Disorder Society. Enfermedad granulomatosa crónica. Guía para profesionales médicos. Londres, Reino Unido; 2012. [Acceso: 19 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.cgdsociety.org/static/media/up/EGC-Guía_para_profesionales_médicos.pdf.
3. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38(1):3-10.
4. DeOliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(12):2101-7.
5. Rosenzweig SD. Chronic granulomatous disease: complications and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(1):45-53.
6. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect* 2014;69(Suppl 1):S32-5.

7. Åhlin A, Fath A. Chronic granulomatous disease - conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Curr Opin Hematol* 2015; 22(1):41-5.
8. Seger RA. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(2):195-208.
9. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, Seger R, et al. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol Ther* 2011;19(1):28-35.
10. Kaufmann KB, Chiriaco M, Siler U, Finocchi A, et al. Gene therapy for chronic granulomatous disease: current status and future perspectives. *Curr Gene Ther* 2014;14(6):447-60.