



Disseminated infection by *M. tuberculosis* complex in patient with IFN- γ receptor 1 complete deficiency

Infección diseminada por complejo *M. tuberculosis* en paciente con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ

María Cecilia Martínez-Morales,¹ Carolina Deswarte,² Jessica Castañeda-Casimiro,³ Jacinta Bustamante,^{2,4} Lizbeth Blancas-Galicia,⁵ Selma Scheffler-Mendoza¹

Abstract

Background: Several mutations have been described leading to impaired immunity in the IL-12/IFN- γ axis and, they confer susceptibility to mycobacterial infections. One of the more serious clinical phenotypes is secondary to mutations at IFN- γ receptor 1 gene, characterized by an early onset and more severe disease.

Case report: We present a 3-month-old female patient with systemic *M. tuberculosis* complex who has a homozygous mutation, it affects the splicing site at *IFNGR1* c.201-1G> T. At time of this report, she is with antimycobacterial treatment in the protocol of pluripotent hematopoietic cell transplantation (TCHP).

Conclusion: It has been reported that antiphimic treatment should be maintained until the immune system is restored by the TCHP. If patients receive THCP before the age of 1 year old, they have a better prognosis. Diminish the levels of IFN- γ in plasma before the procedure is associated to better results.

Keywords: IFN- γ R1 deficiency; Mycobacteria; BCG; Primary immunodeficiency; Bone marrow transplantation

Este artículo debe citarse como: Martínez-Morales MC, Deswarte C, Castañeda-Casimiro J, Bustamante J, Blancas-Galicia L, Scheffler-Mendoza S. Infección diseminada por complejo *M. tuberculosis* en paciente con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ . Rev Alerg Mex 2017;64(4):499-504

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Inmunología. Ciudad de México, México

²Universidad París Descartes, Instituto de Enfermedades Genéticas (Institut des Maladies Génétiques, IMAGINE). París, Francia.

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Ciudad de México, México

⁴Hospital Necker-Niños Enfermos, Centro de Estudios de Deficiencias Inmunes. París, Francia

⁵Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

Correspondencia: Selma Scheffler-Mendoza.
drascheffler@hotmail.com

Recibido: 2017-09-24
Aceptado: 2017-11-07

Resumen

Antecedentes: Se han descrito diversas mutaciones que llevan a inmunidad alterada en el eje interleucina 12/interferón gamma (IL-12/IFN- γ) y confieren susceptibilidad a infecciones por micobacterias. Uno de los fenotipos clínicos más graves es secundario a mutaciones en el gen del receptor 1 de IFN- γ , caracterizado por su inicio a temprana edad y mayor gravedad.

Caso clínico: Paciente femenina de 3 meses de edad, con afección sistémica por complejo *M. tuberculosis*, en quien se identificó una mutación homocigota que afecta el sitio de *splicing* a nivel de *IFNGR1* c.201-1G>T. Al momento de este reporte es manejada con antifímicos en un protocolo de trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales.

Conclusión: Se ha informado que el tratamiento antifímico debe mantenerse hasta que se restaure el sistema inmunológico mediante trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales, cuyo mejor pronóstico se asocia con edad del receptor menor a un año y reducción de los niveles plasmáticos de IFN- γ .

Palabras clave: Deficiencia de receptor 1 de IFN- γ ; Micobacteria; BCG; Inmunodeficiencia primaria; Trasplante de médula ósea

Abreviaturas y siglas

IFN- γ , interferón gamma

IL-12, interleucina 12

MSMD, *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*

STAT1, transductor de señal y activador de la transcripción 1

TCPH, trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas

Antecedentes

Las infecciones por micobacterias siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La protección inmunológica contra estos organismos depende de la inmunidad celular, cuyo principal efector es el macrófago activado por interferón gamma (IFN- γ). Los macrófagos son infectados por micobacterias, lo que induce la producción de derivados del oxígeno y de interleucina 12 (IL-12), la cual se fija a su receptor en los linfocitos T, y de células *natural killer* para inducir la producción de IFN- γ . Asimismo el IFN- γ ejerce su acción en el macrófago inicial a través de su receptor, lo que activa la fosforilación del activador de transcripción 1 (STAT1), sobrerregulando el IFN- γ .¹

Se han descrito déficits inmunitarios congénitos provocados por mutaciones en diferentes genes que confieren susceptibilidad a infecciones por micobacterias (MSMD, *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*). También se han identificado

patrones de herencia autosómica recesiva y autosómica dominante.^{2,3} Los genes que se han asociado a MSMD son *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *CYBB*, *IFR8*, *STAT1*, *ISG15* y *NEMO*. Estos trastornos son diferentes genéticamente, pero todos producen inmunidad alterada en el eje del IFN- γ . Los hallazgos histológicos y el fenotipo clínico dependen del tipo de defecto genético. Un diagnóstico genético molecular preciso es crucial para determinar el pronóstico y tratamiento de los pacientes.³

Una de las enfermedades genéticas más severas es secundaria a mutaciones bialélicas y ausencia de la función del receptor 1 de IFN- γ (IFN- γ R1). Tiene un inicio a edad temprana y se presenta con gravedad. Si los pacientes reciben trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH) antes del año de edad tienen un mejor pronóstico.^{4,5}

A continuación se presenta el primer caso de deficiencia completa de IFN- γ R1 reportado en México, hasta donde tenemos conocimiento.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 3 meses de edad, originaria de Guanajuato, México, con antecedente de consanguinidad y de dos familiares de segundo grado con deficiencia completa de IFN- γ R1 diagnosticados y tratados en Estados Unidos (Figura 1). Recibió vacunación con BCG al mes de edad, según el calendario de vacunación del país. A los 2 meses de vida fue hospitalizada por adenopatías axilares de 1.5 cm de diámetro, no fistulizadas, bilaterales, aumento de volumen en miembro pélvico derecho, con dolor a la movilización y pápulas eritematosas desacomodadas, algunas umbilicadas, no pruriginosas, en cuello, tronco y extremidades inferiores (Figura 2).

Durante la evolución presentó dificultad respiratoria y sibilancias con desaturación, por las que requirió oxígeno; se diagnosticó neumonía viral. En la radiografía de tórax se encontraron imágenes nodulares en campos pulmonares (Figura 3A). La PCR de la secreción nasal fue positiva para coronavirus NL63 y parainfluenza 4. Se realizó broncoscopia, con la que se identificó traqueoendobronquitis leve. Con el cultivo de lavado bronqueoalveolar se aisló *Aerococcus viridans*.

Con la tomografía axial computarizada ósea se observaron lesiones osteolíticas en metafisis de fémur, tibias y falanges, además de ensanchamiento de costillas, indicativas de osteomielitis (Figura 3B). Con la resonancia magnética de extremidades

inferiores se observaron cambios compatibles con osteomielitis y periostitis femoral bilateral, adenomegalias inguinales bilaterales y en hueso poplíteo (Figura 3C). En de la valoración sistémica se encontró jugo gástrico, ganglio axilar, piel y lavado bronquial positivos a tinción de Ziehl-Neelsen. La biopsia de lesión cutánea fue positiva para PCR de complejo *M. tuberculosis*. También se reportó aislamiento del mismo complejo en el cultivo del ganglio.

Los hallazgos de laboratorio revelaron hemoglobina de 7.6 g/dL (niveles de referencia 9.4-11.2 g/dL), conteo leucocitario de 23 410/mm³ (6000-17500/mm³), conteo de plaquetas de 119 210/mm³ (150 000-350 000/mm³), proteína C reactiva de 15.8 mg/dL (< 1 mg/dL), VSG de 65 mm/h. Las enzimas hepáticas, los electrolitos y los niveles de creatinina y urea fueron normales. Los niveles de inmunoglobulinas fueron elevados para la edad (IgG 1210 mg/dL [176-581 mg/dL], IgM 82.1 mg/dL [24-89], IgA 136 mg/dL [4.6-46 mg/dL]). Se descartó infección por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. Se reportó antígeno de *Aspergillus* negativo.

Por la infección por complejo *M. tuberculosis* y la osteomielitis multifocal se inició tratamiento antifímico (isoniacida 10 mg/kg/dosis, rifampicina 15 mg/kg/dosis, etambutol 20 mg/kg/día, claritromicina 15 mg/kg/día, levofloxacino 10 mg/kg/dosis) y profilaxis con 5 mg/kg/día de itraconazol, 5 mg/kg/día de trimetoprima con sulfametoxazol, con los cuales presentó mejoría clínica y disminución del diámetro del miembro pélvico afectado. Debido a los antecedentes familiares de deficiencia completa de IFN- γ R1 se realizaron estudios genéticos para determinar si estaba afectada. Con método Sanger se documentó una mutación homocigota en el sitio de *splicing*, a nivel de *IFNGR1* c.201-1G>T, la misma identificada en sus primos y que provoca falta total de respuesta al IFN- γ , así como supresión de la expresión de la proteína. Por la expresión clínica grave de la mutación, al momento de la elaboración de este informe la paciente se encontraba en protocolo de TCFH.

Discusión

La deficiencia de IFN- γ R1 se cataloga dentro del grupo de MSMD.^{3,6}

Existen dos tipos de herencia autosómica recesiva: parcial o completa, según la actividad residual;

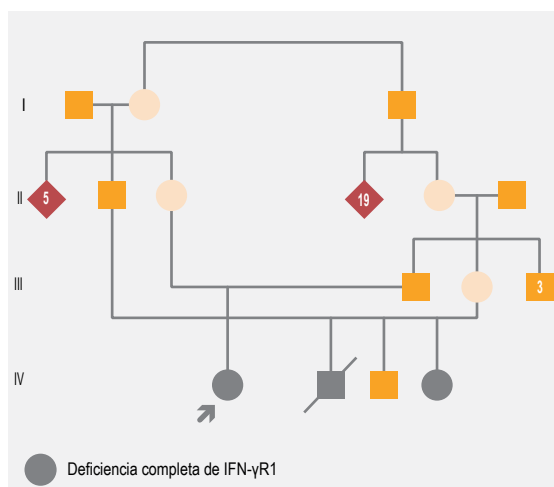


Figura 1. Árbol genealógico que en el que se representa a la paciente y a sus familiares afectados.

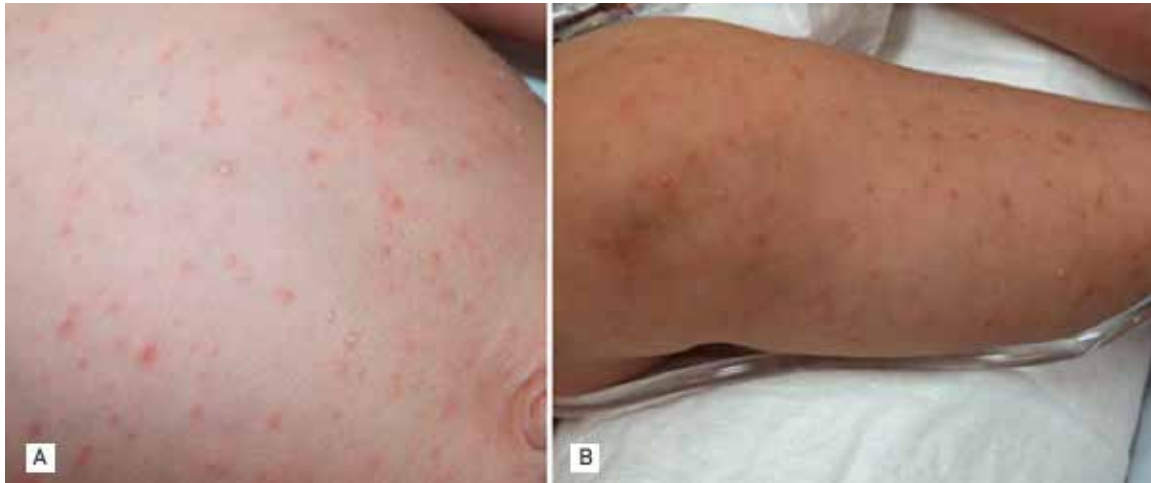


Figura 2. Se observan pápulas eritematosas descamativas, algunas umbilicadas, no pruriginosas, en tronco (A) y pierna derecha (B).

en ocasiones la deficiencia completa puede ser con o sin expresión de la proteína. La forma autosómica recesiva completa se caracteriza por falta de producción *in vitro* de IL-12 o TNF- α posterior a la activación con IFN- γ . La más frecuente de las deficiencias IFN- γ R1 es una forma parcial de deficiencia autosómica.⁴

Entre las características clínicas de la deficiencia autosómica recesiva completa de IFN- γ R1 está el inicio a edad temprana (en la paciente se manifestó a los 2 meses de vida), durante la cual la infección se asocia con la vacuna de BCG o a micobacterias atípicas. La paciente descrita presentó una infección micobacteriana, muy probablemente asociada con la aplicación de la vacuna BCG. En el cultivo de ganglio no se logró identificar la especie, solo se registró complejo *M. tuberculosis*. Con el tratamiento para cobertura antifúngica se ha obtenido buena respuesta clínica. Una de las principales complicaciones es la infección diseminada, reportada hasta en 77 % de los casos, por lo que una sugerencia en estos pacientes es ampliar el tratamiento a afección sistémica, incluyendo hueso.^{3,4}

Dado que existe un defecto genético para el control de las infecciones por micobacterias, se ha reportado que el tratamiento antifúngico debe mantenerse hasta que se restaure el sistema inmunológico mediante un TCPH.³

En los individuos con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ se ha descrito afección por otros gérmenes como virus respiratorios. En la paciente descrita se detectaron coronavirus NL63 y parainfluenza 4, no reportados previamente. Es importante considerar que las infecciones virales son frecuentes en esta entidad; clínicamente se manifiestan con sibilancias.^{7,8}

Se requiere el diagnóstico oportuno que permita mantener al paciente en las condiciones ideales para realizar un TCPH, hasta el momento el tratamiento curativo. Los factores asociados con mejor pronóstico de respuesta a TCPH son estado libre de infecciones, bajo nivel de IFN- γ circulante en plasma, edad temprana al diagnóstico y donador emparentado compatible.⁹

Es importante considerar que estos pacientes tienen niveles en plasma de IFN- γ extremadamente altos, por lo cual se deben detectar tempranamente para establecer estrategias para su disminución, como parte del acondicionamiento, para lograr el injerto adecuado.¹⁰

En los pacientes pediátricos con infecciones micobacterianas se deben sospechar defectos genéticos, como la deficiencia de IFN- γ R1.

Agradecimientos

A la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias A. C., por su apoyo.

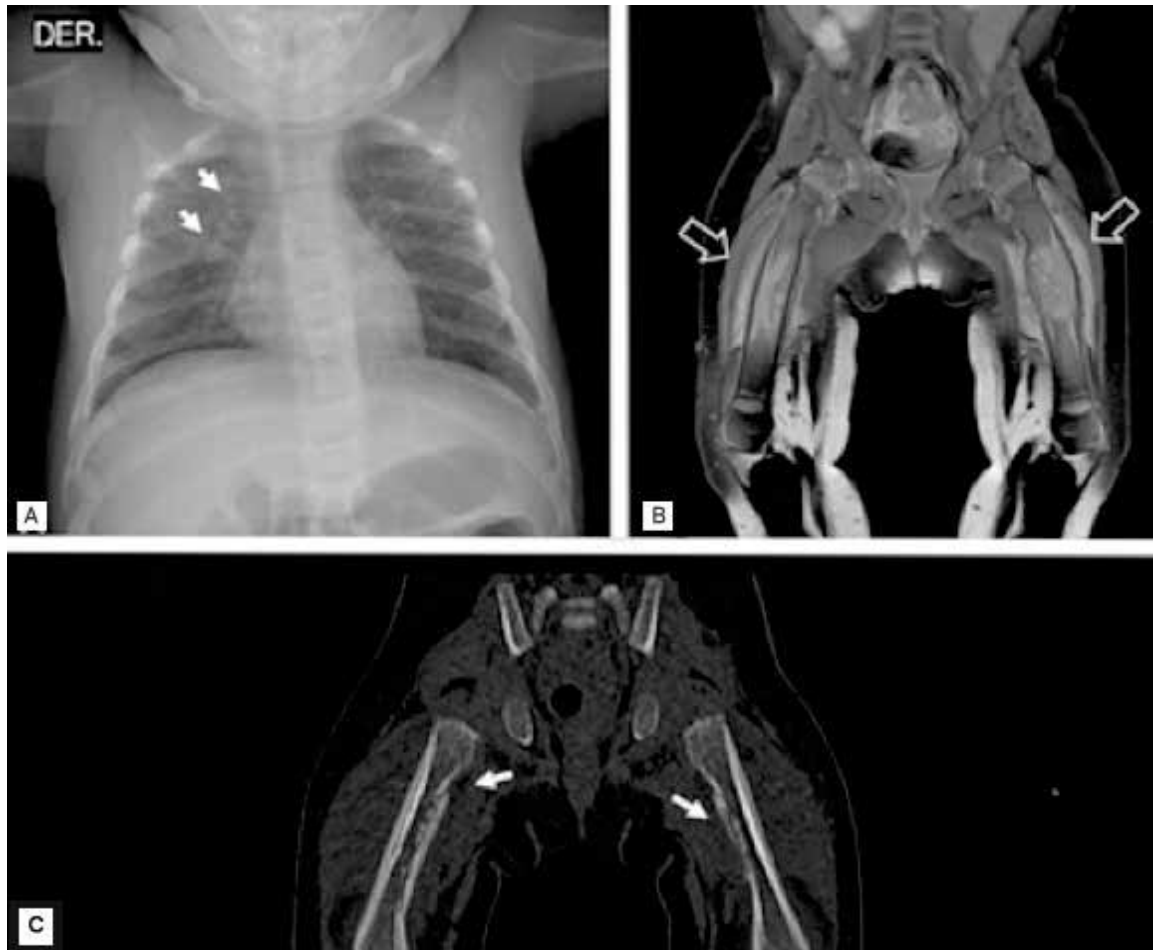


Figura 3. A) Radiografía de tórax con imágenes nodulares de predominio parahiliar derecho (flechas). B) Resonancia magnética en secuencia T1 *fat sat*, contrastada con importante realce óseo y de tejidos blandos en metáfisis femoral bilateral (flechas). C) En la tomografía simple en corte coronal se observa con mayor detalle el compromiso cortical con lesiones osteolíticas en metáfisis femoral bilateral (flechas).

Referencias

1. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11(4):321-333. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)00010-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(00)00010-1)
2. Sharma VK, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, et al. Disseminated mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol.* 2015;35(5):459-462. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-015-0173-1>
3. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-470. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.008>
4. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, Van-Dissel JT, Baretto R, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004;364(9451):2113-2121. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17552-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17552-1)

5. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1956-1961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199612263352604>
6. Olbrich P, Martínez-Saavedra MT, Perez-Hurtado JM, Sanchez C, Sánchez B, Deswarte C, et al. Diagnostic and therapeutic challenges in a child with complete interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(11):2036-2039. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25625>
7. Auld B, Urquhart D, Walsh M, Nourse C, Harris MA. Blurring the lines in interferon γ receptor deficiency: an infant with near-fatal airway disease. *Pediatrics.* 2011;127(5):e1352- e1355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-0387>
8. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1043-1051;quiz 1052-1053. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.037>
9. Roesler J, Horwitz ME, Picard C, Bordigoni P, Davies G, Koscielniak E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for complete IFN-gamma receptor 1 deficiency: a multi-institutional survey. *J Pediatr.* 2004;145(6):806-812. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.021>
10. Chen J, Feng X, Desierto MJ, Keyvanfar K, Young NS. IFN-gamma-mediated hematopoietic cell destruction in murine models of immune-mediated bone marrow failure. *Blood.* 2015;126(24):2621-2631. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-06-652453>