

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Cabrera-Enriquez JA, Huanca-Carreño LA, Gonzales-Huerta LE. Tuberculosis sistémica con afectación cutánea en paciente pediátrico con inmunodeficiencia primaria. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 7 de febrero de 2024 [citado 7 de febrero de 2024];16(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2377](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2377)

Recibido / 08/01/2024

Aceptado / 06/02/2024

Publicación en Línea / 07/02/2024



Tuberculosis sistémica con afectación cutánea en paciente pediátrico con inmunodeficiencia primaria.

Systemic tuberculosis with skin compromise in a pediatric patient with primary immunodeficiency.

John A. Cabrera-Enriquez ^{1, 2, a}

<https://orcid.org/0000-0002-0770-505X>

Email: jace3715@gmail.com

L. Andrea Huanca-Carreño ^{1, 3, b}

<https://orcid.org/0009-0008-7401-8760>

Email: landrea.hc@gmail.com

Luis Edgardo Gonzales-Huerta ^{1, c}

<https://orcid.org/0000-0003-3736-6850>

Email: lgonzalesh@usil.edu.pe

Filiación

1. Carrera de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima 15024 Perú
2. Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú
3. Clínica San Felipe. Lima, Perú
 - a. Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
 - b. Médica Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres
 - c. Doctor of Philosophy (PhD) in Clinical Medicine Research (Infectious Diseases)

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

J.A.C.E conceptualizó el diseño de la investigación y la adquisición de los datos, L.A.H.C y L.E.G.H realizaron el análisis o interpretación de datos para el trabajo; y redacción del trabajo caso; J.A.C.E, L.A.H.C y L.E.G.H aprobaron la versión final del manuscrito y asumen la responsabilidad por el artículo.

AUTOR CORRESPONSAL

John A. Cabrera-Enriquez

Av. Gral. Felipe Salaverry 575.

Telf: 958542936

Email: jace3715@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son patologías de difícil diagnóstico y manejo, que suelen predisponer a infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes.

Reporte de caso: Paciente pediátrico con antecedente variantes patológicas de los genes IFNGR1 y TNFRSF13B, desarrolla tuberculosis de presentación atípica, caracterizada por lesiones cutáneas y sin manifestaciones respiratorias. El manejo inicial como tuberculosis atípica tuvo respuesta favorable parcial. Tras confirmación microbiológica de *Mycobacterium tuberculosis*, se cambió a tratamiento específico con recuperación completa.

Conclusión: Las IDP predisponen a una mayor frecuencia de presentaciones atípicas de tuberculosis, dificultando el diagnóstico e interfiriendo con el manejo oportuno. En el caso reportado, la ausencia en el cumplimiento de criterios clásicos de inmunodeficiencia y una presentación clínica inusual para *M. tuberculosis*, generó un retraso de 2 meses en el inicio de tratamiento correcto.

Palabras clave: Trastorno de Deficiencia Inmunológica Primaria, Tuberculosis Extrapulmonar, Úlcera cutánea, Receptores del Factor de Necrosis Tumoral, Predisposición Genética a la Enfermedad.

ABSTRACT

Background: Primary immunodeficiencies (PID) represent challenging pathologies in terms of diagnosis and treatment, with increased predisposition to recurrent respiratory and gastrointestinal infections.

Case report: A paediatric patient with pathologic variants of genes IFNGR1 and TNFRSF13B, presented an atypical manifestation of tuberculosis, characterized by cutaneous lesions and lack of respiratory symptoms. Patient was initially treated for an atypical mycobacterial infection with partial favourable response. Following microbiological confirmation of *Mycobacterium tuberculosis*, a proper antibiotic regimen was initiated, resulting in complete recovery.

Conclusion: PIDs increase the likelihood of atypical presentations of tuberculosis, complicating diagnosis and interfering with timely treatment. We report a case lacking the classic clinical criteria for immunodeficiency and with an atypical clinical presentation for *M. tuberculosis* infection, which led to a 2-month delay in the initiation of the most effective treatment.

Key word: Primary Immunodeficiency Disorder, Extrapulmonary Tuberculosis, Cutaneous Ulcer, Tumor Necrosis Factor Receptors, Genetic Predisposition to Disease

INTRODUCCIÓN:

Las infecciones producidas por micobacterias pueden relacionarse con alteraciones de la respuesta inmune innata o adquirida. *Mycobacterium tuberculosis* produce predominantemente compromiso pulmonar, siendo una de las principales causas de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo (1). El riesgo de presentaciones extrapulmonares en la niñez se estratifica de acuerdo con la edad, siendo el grupo etario con mayor riesgo aquellos con menos de 2 años. Después de los 5 años, el riesgo de presentaciones extrapulmonares se equipará con el adulto (2).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de defectos de la función del sistema inmunológico. Estas suelen identificarse por presencia de infecciones recurrentes en la niñez, como sinusitis o neumonías con pobre respuesta al tratamiento (3). En algunos casos, variantes puntuales en genes específicos pueden desencadenar alteraciones inmunológicas importantes. Por ejemplo, algunas variantes del gen del receptor de interferón gama 1 (IFNGR1), que codifica la cadena de unión al ligando en el receptor de interferón, se han asociado al aumento de susceptibilidad de infección por micobacterias atípicas (4).

Igualmente, la inmunodeficiencia recesiva del miembro 13B de la superfamilia del receptor tumor de necrosis tumoral (TNFRSF13B) produce una alteración de las proteínas involucradas a la activación de factores de transcripción asociados a la inmunidad humoral (5), habiéndose reportado expresión deficiente de IgA, IgM e IgG (6,7).

Al ser las IDP producto de alteraciones genéticas diversas, la variabilidad en la presentación clínica es también amplia, haciendo del manejo clínico certero y oportuno un reto (8). A continuación, reportamos el caso clínico de un paciente pediátrico, con variantes patológicas de los genes IFNGR1 y TNFRSF13B, con una presentación atípica de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 6 años, acude para evaluación por lesiones dérmicas crónicas. Afebril, sin pérdida de apetito, peso u otra sintomatología. Se refieren como antecedentes inmunodeficiencia primaria. Estudio genético reporta defectos ligados al gen TNFRSF13B variante c.542C> A (p.Ala181Glu) y IFNGR1 variante c781del (p.Ser262Alafs * 15). Adicionalmente, padres refieren diagnóstico previo de osteomielitis a los 5 años de edad, 4 meses antes de evaluación.

Durante la hospitalización previa se hicieron estudios tomográficos exploratorios encontrando ganglios cervicales bilaterales en región cervical de aspecto inflamatorio y axilares bilaterales, en el estudio abdominopélvico se reportó colección paravertebral derecha, con extensión a región de iliopsoas ipsilateral, asociado a lesiones líticas en Iliaco derecho; sugestivo de osteomielitis (Figura 1 y 2). Se realizaron estudios de baciloscopia directa las cuales fueron negativas. En la hospitalización previa se realizó drenaje percutáneo de colección descrita, aislándose un germen colonizante de piel, estudio de baciloscopia también resulto negativo. Adicionalmente presenta historial de inmunizaciones mostrando vacunas completas para la edad, de acuerdo con el esquema del Ministerio de Salud.

Al momento de la inspección se aprecian múltiples lesiones profundas, de bordes eritematosos, con lecho de fibrina y secreción purulenta con mal olor, las cuales se encontraban en la superficie de nódulos palpables de tamaño variable en extremidades superiores e inferiores, siendo la de mayor tamaño una úlcera en región de fosa lumbar

derecha de aproximadamente 10 cm de diámetro. Se establece la impresión diagnóstica de infección por micobacterias atípicas.



Fig. 1: Lesión inicial 3 meses antes de primera atención. (Fuente propia)

Fig. 2: Estudio Tomográfico Sagital correlativo

Se solicitan exámenes auxiliares y realiza biopsia por sacabocado de la lesión dérmica en la región lumbar derecha para cultivo y genotipaje.

Tabla 1. Exámenes auxiliares previos al inicio de tratamiento empírico:

	Valor	VN
Hemograma		
Hemoglobina	12 mg/dL	11-15 mg/dL
Leucocitos	10,840	4000-11000
Segmentados	76%	35%-65%
Plaquetas	392,000	150,000 – 450,000
Población linfocitaria		
CD3	1135 cel/uL	1,4 – 3,7 (56 %– 75%)
CD4	686 cel/uL	0,7 – 2,2 (28 %– 47%)
CD8	405 cel/uL	0,49 – 1,3 (16 %– 30%)
Proteína C Reactiva	28.8	< 5
Perfil hepático	Dentro de rangos normales	

Se inició inmediatamente tratamiento antibiótico contra micobacterias atípicas con Rifampicina 300 mg v.o c/24 h y Claritromicina 150 mg v.o c/12 h, en concordancia con peso y edad.

Al control del primer mes, no se reportaron síntomas adicionales, no se encontraron nuevas lesiones en piel, pero las lesiones previas mantenían secreción purulenta. Los padres refirieron que el paciente tenía una buena tolerancia al tratamiento.

Al segundo mes de seguimiento, el paciente no reportó molestias. Al examen físico se apreció una reducción del 20% de las lesiones dérmicas. Se recibió el reporte del resultado de cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, con confirmación molecular de sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina por Genotype MTBDRPLUS 2.0. Se realizó un control de población linfocitaria con los siguientes resultados:

Tabla 2: Estudio de población linfocitaria control

	Valor	Valores absolutos uL x10 ³
CD3	2184 cel/uL	1,4 – 3,7 (56 %– 75%)
CD4	954 cel/uL	0,7 – 2,2 (28 %– 47%)
CD8	1086 cel/uL	0,49 – 1,3 (16 %– 30%)

Luego, se procedió al cambio de esquema de tratamiento por Rifampicina 300 mg v.o c/24 h, Isoniacida 200 mg v.o c/24 h, Pirazinamida 600 mg v.o c/24 h, Etambutol 400 mg v.o c/24 h y Piridoxina 50 mg c/24 h, de acuerdo con peso y edad, por 8 meses. Adicionalmente, se solicitó un escaneo tomográfico completo y pruebas de esputo para baciloscopia directa, cuyos resultados fueron persistentemente negativos.

El estudio tomográfico mostró lesiones definidas sugestivas de adenopatías hiliares bronquiales (Fig. 3) y el reporte describió ausencia de imágenes compatibles con patología inflamatoria pulmonar o proceso específico intraperitoneal.

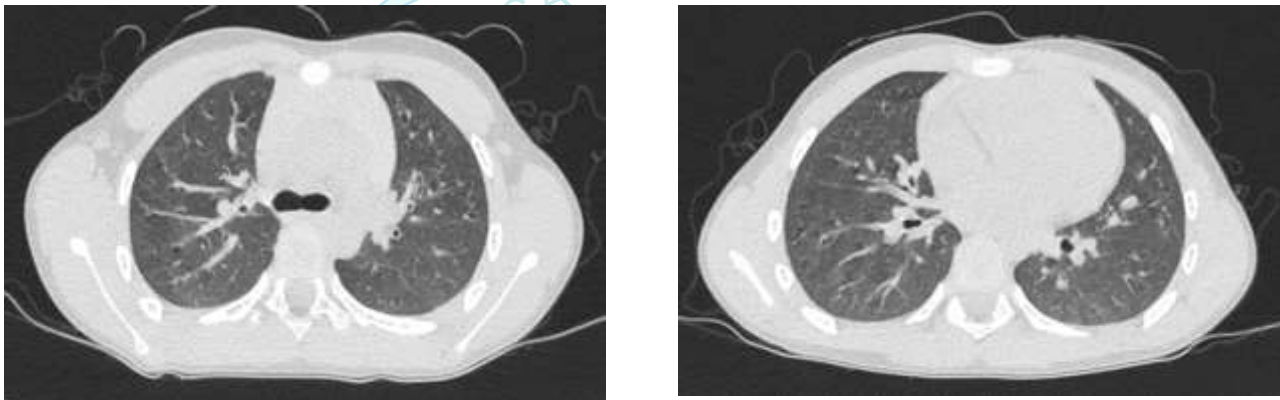


Fig.3: Tomografía Axial Multicorte a los 2 meses de terapia específica

Tras cuatro meses de terapia específica, se evidenció un proceso resolutivo de las lesiones dérmicas ulcerativas, sin secreción purulenta.

Finalmente, al octavo mes de tratamiento, el paciente no presentaba ninguna lesión dérmica o sintomatología adicional, realizándose el reporte como curado. A la fecha paciente se encuentra en seguimiento por antecedentes de IDP en condición estable.

DISCUSIÓN

La aparición de lesiones dérmicas en un niño debe ser abordada en busca de enfermedades primarias de la piel versus la presentación dérmica de una enfermedad local o sistémica (9). La piel es el primer eslabón de defensa del sistema inmunitario contra la invasión microbiana (10). La colonización bacteriana puede llegar a producir infección cuando existen más de 1×10^5 UFC por gramo de tejido (10). La infección dérmica genera cambios en el proceso de inflamación, llegando a progresar hacia las lesiones de tipo ulcerativas. La presencia de úlceras dérmicas crónicas con secreción purulenta, orienta hacia el diagnóstico de una infección dérmica debido a un gran espectro de gérmenes Gram positivos y Gram negativos (incluyendo anaerobios y *Pseudomonas aeruginosa*) (11).

El estado nutricional, la perfusión tisular, la tensión de oxígeno local y algunas condiciones médicas que afectan directamente el sistema inmunológico son algunos de los factores conocidos que incrementan el riesgo de desarrollar este tipo de infección cutánea, como es el caso del paciente, quien tenía una inmunodeficiencia primaria conocida (11). Adicionalmente, este último grupo de pacientes desarrollan con frecuencia osteomielitis. Un índice alto de sospecha diagnóstica es el pilar del diagnóstico, auxiliado por exámenes de laboratorio. Características clínicas como el enrojecimiento de la herida, aumento de volumen y temperatura local, cambios en la sensibilidad, presencia de pus y dolor, pueden guiar el diagnóstico de una infección cutánea.

La tuberculosis cutánea se considera una presentación clínica muy poco frecuente, que corresponde del 1 al 2% de los casos (12) y se relaciona actualmente con la coinfección VIH, estados de malnutrición y hacinamiento (9). El agente etiológico puede ser *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y el bacilo de Calmette-Guérin. La patogénesis incluye inoculación directa en la piel y tejidos blandos, extensión regional o diseminación hematogena hacia la piel desde otro foco de infección. En el caso de la tuberculosis cutánea primaria, pueden presentarse lesiones en cara, extremidades y genitales hasta 4 semanas después del ingreso del *Mycobacterium* a la piel a través de un traumatismo. La diseminación hematogena, en el caso de una tuberculosis sistémica, es muy rara; sin embargo, esta vía sería más frecuente en pacientes con compromiso inmunológico, pudiendo evidenciarse variabilidad de lesiones desde máculas, pápulas y vesículas hasta úlceras y trayectos fistulosos o gomas subcutáneos (9).

El diagnóstico diferencial comprende infección por micobacterias atípicas, micosis profundas, lepra, esporotricosis y leishmaniasis, entre otras. Las infecciones por micobacterias atípicas suelen ser más frecuentes en los niños, con una presentación clínica muy similar a la tuberculosis, que suele diseminarse fácilmente en inmunodeprimidos. Se considera como gold standard para el diagnóstico de la tuberculosis cutánea el cultivo para micobacterias en muestras de biopsia de piel o los métodos de detección molecular (PCR) (12).

En el caso de nuestro paciente el tratamiento de la tuberculosis cutánea se basó en el patrón de susceptibilidad a las drogas antituberculosas obtenido.

En un paciente inmunocomprometido como es nuestro con IDP, la literatura refiere que suelen presentarse formas agresivas de la Tuberculosis o de unas micobacterias atípicas, siendo incluso mayor la mortalidad, esto basado en la mayor susceptibilidad micobacterias reportada en pacientes con alteraciones de citoquinas proinflamatorias IFN- γ (13); así mismo se conoce que estas mutaciones ó variaciones genéticas afectan la ruta de transducción de señales y factores de transcripción.

En nuestro caso la presentación y evolución clínica del paciente fue diferente y a pesar de desarrollar una forma sistémica con compromiso óseo y dérmico no presento un deterioro clínico marcado o síntomas sistémicos; todo ello a pesar de recibir tratamiento antibiótico después de meses de los hallazgos imagenológicos. Como se describió anteriormente la respuesta clínica fue favorable y en los controles posteriores no presentó otras complicaciones ó infecciones.

Frente a esta presentación, se podría plantear varias hipótesis con relación al rol de las mutaciones o variaciones genéticas ligadas la vía del IFN- γ ; estudios desarrollados sobre el impacto de las variantes genéticas de la vía IFN- γ y su relación con una mayor susceptibilidad a infecciones por micobacterias no tuberculosas y tuberculosas, en países con alta incidencia de tuberculosis como Ghana, obtuvieron resultados que sugieren que las variaciones genéticas de la vía de señalización de IFN- γ pueden ser menos importantes en la inmunidad a *M. tuberculosis* (14).

Finalmente es conocido que la Tuberculosis puede causar alteraciones de la respuesta inmune y que en los últimos años se vienen conociendo más aspectos de su inmunopatogénesis y procesos bilógicos implicados, por lo que pueden existir vías, metabólicas no conocidas implicadas (15).

CONCLUSIÓN

Los pacientes pediátricos tienen mayor frecuencia de presentaciones atípicas de tuberculosis, los cuales pueden incrementar en casos de inmunodeficiencias primarias. El antecedente de una inmunodeficiencia primaria puede dificultar el diagnóstico y manejo oportuno. En el caso presentado, no se cumplían los criterios clásicos de sospecha clínica de una inmunodeficiencia primaria, lo que hace mas importante contar con apropiados medios de estudios de dichas IDPs; así como adecuados métodos de detección de *M. tuberculosis* siendo las pruebas de biología molecular un pilar en el diagnóstico, como en nuestro caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagechi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *The Lancet Microbe*. 2023 Jan 1;4(1):e20. DOI: [10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
2. SM N, AJ B, S A, E W, B K. Paediatric Tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Aug;8(8):498–510. DOI: [10.1016/S1473-3099\(08\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70182-8)
3. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61. DOI: [10.1186/s13223-018-0290-5](https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5)
4. Cheng L, Zhang F, Wang Y, Chen J, Yuan X. Association between IFNGR1 gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: A meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:976221. DOI: [10.3389/fpubh.2022.976221](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.976221)
5. Romberg N, Virdee M, Chamberlain N, Oe T, Schickel JN, Perkins T, et al. TNF receptor superfamily member 13b (TNFRSF13B) hemizygoty reveals transmembrane activator and CAML interactor haploinsufficiency at later stages of B-cell development. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1315–25. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.012)
6. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):820–8. DOI: [10.1038/ng1600](https://doi.org/10.1038/ng1600)
7. Liao M, Ye F, Zhang B, Huang L, Xiao Q, Qin M, et al. Genome-wide association study identifies common variants at TNFRSF13B associated with IgG level in a healthy Chinese male population. *Genes Immun*. 2012 Sep;13(6):509–13. DOI: [10.1038/gene.2012.26](https://doi.org/10.1038/gene.2012.26)
8. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C. Recognizing Primary Immune Deficiency in Clinical Practice. *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Mar;13(3):329–32. DOI: [10.1128/CVI.13.3.329-332.2006](https://doi.org/10.1128/CVI.13.3.329-332.2006)
9. Kliegman R, Blum N, Shah S, St Geme J, Tasker R, Wilson K et al. Nelson. Tratado de pediatría. 21ª. Ed. Madrid: Elsevier; 2020.
10. Yi-Fan L, Peng-Wen N, Yao H, Ting X. Therapeutic strategies for chronic wound infection. *Chin J Traumatol*. 2022; 25(1):11-16. DOI: [10.1016/j.cjte.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.cjte.2021.07.004)
11. Frank C, Bayoumi I, Westendorp C. Approach to infected skin ulcers. *Can Fam Physician*. 2005; 51(10):1352-1359. PMID: 16250422; PMCID: PMC1479797.
12. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Gotuzzo E et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 32(1). DOI: [10.1128/cmr.00069-18](https://doi.org/10.1128/cmr.00069-18)

13. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM : Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993; 178: 2243–2247. DOI: [10.1084/jem.178.6.2243](https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2243)

14. Meyer, C., Intemann, C., Förster, B. et al. No significant impact of IFN- γ pathway gene variants on tuberculosis susceptibility in a West African population. *Eur J Hum Genet* 24, 748–755 (2016). DOI: [10.1038/ejhg.2015.172](https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.172)

15. Meyer CG, Thye T : Host genetic studies in adult pulmonary tuberculosis. *Semin Immunol* 2014; 26: 445–453. DOI: [10.1016/j.smim.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.005)

