

Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño

Disseminated Pantón-Valentine Leukocidin-Positive Staphylococcus aureus infection in a child

Dra. Arzu Karli,^a Dr. Kerametdin Yanik,^b Dr. Muhammet S. Paksu,^c Dra. Gulnar Sensoy,^a Dr. Alper Aykanat,^c Dra. Nazik Yener,^c Dra. Nursen Belet^a y Dra. Meltem Ceyhan^d

RESUMEN

La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) es una exotoxina producida por muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, y un importante factor de virulencia. Una infección por *S. aureus* positivo para LPV deriva en infecciones rápidas y graves de partes blandas y neumonía necrosante en adolescentes sanos, y la tasa de mortalidad es elevada. Presentamos el caso de un paciente de 12 años hospitalizado por fiebre, dificultad respiratoria y coxalgia en el que se identificó neumonía necrosante con embolia pulmonar séptica, absceso del psoas, celulitis y osteomielitis. En el hemocultivo del paciente se aisló *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) positivo para LPV.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, leucocidina de Pantón-Valentine, neumonía necrosante, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e75>

INTRODUCCIÓN

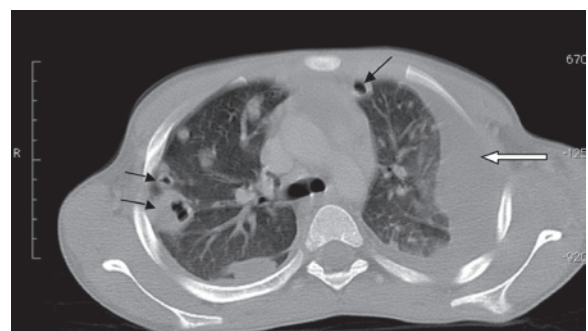
La mayoría de las piemias son causadas por *Staphylococcus aureus*. La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) es una exotoxina producida por muchas cepas de *S. aureus*, que destruye los leucocitos y produce necrosis de los tejidos, y está codificada por los genes LukS/LukF. La LPV actúa en la membrana externa de los leucocitos polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos. Ambas subunidades inducen la apertura de los canales de calcio; en consecuencia, producen la liberación de calcio y de mediadores inflamatorios, lo que deriva en apoptosis y necrosis.^{1,2}

Las infecciones por *S. aureus* positivo para LPV producen infecciones rápidas, graves y sumamente mortales de partes blandas y neumonía necrosante en adolescentes sanos.^{3,4} Presentamos el caso de un niño de 12 años con dificultad respiratoria, absceso del psoas y embolia pulmonar séptica atendido en nuestra clínica.

A propósito de un caso

Se ingresó al hospital a un niño de 12 años que tenía fiebre, dificultad respiratoria y coxalgia y que, por lo demás, era sano. Los signos vitales en ese momento eran temperatura de 39 °C, pulso de 162/min, frecuencia respiratoria de 80/min, presión arterial de 90/50 mmHg. Su estado general era malo; estaba consciente pero somnoliento. Su respiración era superficial, con reducción de los ruidos respiratorios en la región basal del hemitórax izquierdo, estertores bilaterales y tiraje subcostal. También se observó restricción en la extensión de la cadera izquierda. Sus antecedentes médicos y familiares no presentaban particularidades. Los siguientes fueron los resultados de laboratorio: hemoglobina 14 g/dL (intervalo normal: 11-14 g/dL), recuento de leucocitos 1590 x 10⁹/L (intervalo normal: 3,4-

FIGURA 1. Tomografía computada que muestra lesiones circulares cavitarias en la región periférica de ambos pulmones (flecha de color negro) y derrame pleural en el pulmón izquierdo (flecha de color blanco).



- Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.
 - Departamento de Microbiología Clínica.
 - Departamento de Cuidados Intensivos Pediátricos.
 - Departamento de Radiología.
- Ondokuz Mayıs University, Facultad de Medicina.
Samsun, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Arzu Karli: drarzukarli@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-5-2015

Aceptado: 7-10-2015

10,8 x 10⁹/L), recuento de trombocitos 39 x 10¹²/L (intervalo normal: 150-450 x 10¹²/L), proteína C-reactiva 378 mg/L (intervalo normal: 0-5 mg/L). En la radiografía de tórax se observó líquido pleural en el hemitórax izquierdo y lesiones cavitarias. En la tomografía computada del tórax se observaron múltiples lesiones cavitarias circulares en la región periférica de ambos pulmones; la de mayor tamaño medía 2 cm (Figura 1). El paciente recibió 100 mg/kg/día de ceftriaxona y 40 mg/kg/día de vancomicina. En el hemocultivo y el mielocultivo se aislaron cepas de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM). La ecografía de la cadera reveló un absceso del psoas izquierdo. En la resonancia magnética se observó, mediante contraste, una acumulación de 10 x 3 cm en el psoas izquierdo y osteomielitis de la línea epifisaria del trocánter mayor del fémur izquierdo. Al sexto día, el paciente continuaba con temperatura de 39,5 °C y proliferación en el hemocultivo, por lo que se interrumpió el tratamiento con vancomicina y se inició linezolidina en dosis de 30 mg/kg/día. A los 15 días de hospitalización, la dificultad respiratoria mejoró y se drenaron los abscesos del psoas izquierdo y del fémur. Se realizó una PCR para detectar LPV en el ADN extraído de las cepas de *S. aureus* mediante el método descrito por Lina, y col.,⁵ para identificar las áreas genéticas de lukS/F-PV; los resultados fueron positivos. Las pruebas inmunológicas fueron normales. Las manifestaciones clínicas mejoraron, se interrumpió el tratamiento intravenoso a los 21 días y se inició clindamicina por vía oral en dosis de 30 mg/kg/día. El paciente estaba asintomático y recibió el alta después de 30 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

El *Staphylococcus aureus* podría causar una gran variedad de síntomas clínicos e infecciones debido a las variaciones en los factores de virulencia. Uno de estos es la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), recientemente descrita. La LPV ha demostrado una estrecha asociación epidemiológica con las infecciones extrahospitalarias por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). La tasa de SARM/SASM varía de una región geográfica a otra. En consecuencia, la prevalencia de *S. aureus* que produce LPV no es la misma en todo el mundo. El *S. aureus* constituye una parte importante de los casos de SARM en los Estados Unidos, aunque su prevalencia es menor en los casos de SARM en Europa. Los niveles de LPV son mayores en

los países con una alta prevalencia de SARM. Asimismo, en países como Argentina y Grecia, se ha notificado un aumento en las tasas de SARM. Las infecciones extrahospitalarias por SARM son un problema de rápido crecimiento en los hospitales pediátricos. Las cepas productoras de LPV varían, en general, entre el 37% y el 83% entre todas las cepas de *S. aureus*. Si bien es poco frecuente, la LPV también se presenta en una minoría de las infecciones por SASM.⁶⁻⁹ La prevalencia de SASM en Turquía es alta. En los hemocultivos de nuestro paciente se halló SASM.

Un entorno superpoblado, la cantidad de individuos en la familia, la condición socioeconómica y la higiene personal son factores que afectan el estado de portador de *S. aureus*. Existen pocos factores de riesgo asociados a la detección de la LPV en niños y adultos jóvenes. La evidencia clínica más convincente es la asociación de la LPV con la neumonía necrosante, principalmente en el entorno de infecciones respiratorias posteriores a la influenza.¹⁰ En el caso de nuestro paciente, convivía con una familia numerosa. Sin embargo, no se le detectó influenza.

La presentación clínica de nuestro paciente es frecuente en los pacientes positivos para LPV. Se ha asociado esta afección, conocida como síndrome de LPV, con infecciones graves de partes blandas y huesos (por ejemplo, osteomielitis, artritis séptica y absceso del psoas), neumonía necrosante y trombosis venosa profunda en niños y adultos jóvenes inmunocompetentes. Entre los antecedentes de este paciente, se incluía infección cutánea simple. Las infecciones graves de partes blandas y huesos y la neumonía hemorrágica necrosante son patognomónicas.¹¹ El fallo multiorgánico, el requerimiento de respirador, la atención en cuidados intensivos, la leucopenia, la neumonía necrosante, el shock, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) determinan la gravedad de la enfermedad. La neumonía necrosante podría tener una evolución particularmente grave. Su rápido avance, el deterioro clínico y la dificultad respiratoria aguda podrían producir SDRA y requerir el uso de un respirador. La mortalidad es alta, aproximadamente el 50%.⁸

La embolia pulmonar séptica suele presentarse en forma bilateral, con infiltrados periféricos y lesiones cavitarias circulares multilobulares de diversos tamaños que se observan en las imágenes tomográficas. La causa subyacente

suele ser una lesión ósea y de partes blandas. En nuestro paciente también se identificó embolia pulmonar séptica, atribuida al absceso del psoas. Habitualmente, en el tratamiento de la embolia séptica no se utilizan anticoagulantes. El tratamiento se basa en erradicar la infección.^{11,12} En nuestro paciente, tras el drenaje del absceso del psoas, la manifestación clínica mejoró rápidamente. El *S. aureus* es uno de los factores principales de la bacteriemia intrahospitalaria y extrahospitalaria. La sepsis suele estar acompañada por fallo multiorgánico. El diagnóstico de leucopenia y trombocitopenia indica un mal pronóstico.³ Nuestro paciente tenía leucopenia y trombocitopenia marcadas. La bacteriemia por *S. aureus* puede hallarse en infecciones metastásicas (absceso del psoas, endocarditis y embolia pulmonar séptica). La fiebre persistente y el hemocultivo positivo, el retraso en el tratamiento y una PCR elevada pueden resultar útiles para predecir las infecciones metastásicas.¹³

Los antibióticos utilizados en el tratamiento interrumpen la producción de las toxinas de LPV. Se ha demostrado que, en las infecciones estafilocócicas, la clindamicina y la linezolid reducen la concentración de exotoxinas. Los antibióticos betalactámicos antiestafilocócicos, como por ejemplo la oxacilina y la nafcilina, producen efectos bactericidas contra las cepas de SASM más velozmente que la vancomicina.^{3,4,12} En nuestro paciente no fue posible administrar oxacilina ni nafcilina porque en Turquía no están disponibles. Se interrumpió el tratamiento con vancomicina debido a la continua proliferación bacteriana, tras lo cual se inició el tratamiento con linezolid.

La función de la prueba de detección de LPV en las infecciones graves por SASM aún no es clara. Sin embargo, es importante identificar los síntomas clínicos del síndrome de LPV para predecir las complicaciones y decidir acerca de mantener un tratamiento agresivo. Además, debido a la aparición de cepas más virulentas resistentes a los antibióticos a causa de intercambios genéticos y a que en el entorno hospitalario los niveles de morbimortalidad provocada por las infecciones estafilocócicas aumentará con la diseminación

de cepas positivas para LPV, es necesario tomar medidas más estrictas para prevenir la diseminación de estas cepas. ■

REFERENCIAS

1. Prévost G, Mourey L, Colin DA, Menestrina G. Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;257:53-83.
2. Cupane L, Pugacova N, Berzina D, Cauce V, et al. Patients with Pantón-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections run an increased risk of longer hospitalization. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012;3(1):48-55.
3. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(5):541-54.
4. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(2):275-86.
5. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-32.
6. Ritz N, Curtis N. The role of Pantón-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(5):514-8.
7. Von Specht MH, Gardella N, Ubeda C, Grenon S, et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(9):1119-28.
8. Elisabeth P, Maria S, Irene G, Helen G, et al. Success stories about severe pneumonia caused by Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis* 2014;18(3):341-5.
9. Abdel-Haq N, Al-Tatari H, Chearskul P, Salimnia H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized children: correlation of molecular analysis with clinical presentation and antibiotic susceptibility testing (ABST) results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(5):547-51.
10. Boan P, Tan HL, Pearson J, Coombs G, Heath CH, Robinson JO. Epidemiological, clinical, outcome and antibiotic susceptibility differences between PVL positive and PVL negative *Staphylococcus aureus* infections in Western Australia: a case control study. *BMC Infect Dis* 2015;15:10.
11. Swaminathan A, Massasso D, Gotis-Graham I, Gosbell I. Fulminant methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a healthy adolescent, highlighting Pantón-Valentine leukocidin syndrome. *Intern Med J* 2006;36(11):744-7.
12. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-7.
13. Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, et al. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):24-8.