



Abscesos cerebrales por *Dermacoccus nishinomiyaensis* como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica

Jesica Triguy^a, Ana L. Tolin^a, Sonia Peña^a, Celeste Ballester^a, Ángela Gallardo^a,
María J. Aguilar Fixman^b

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, que se caracteriza por defectos en alguna de las subunidades del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, que ocasiona un déficit en la generación de anión superóxido por los fagocitos. Dentro de este grupo, la forma ligada al X es la más frecuente.

Se reporta el caso de una paciente de sexo femenino de 2 años con enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva, con mutación en gen *CYBA*, quien presentó manifestación inicial de la enfermedad con abscesos cerebrales ocasionados por un germen oportunista (*Dermacoccus nishinomiyaensis*). Esta infección permitió la sospecha diagnóstica temprana, por lo que recibió el tratamiento y la profilaxis en forma oportuna. Actualmente, se encuentra libre de infecciones, a la espera del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica; *Dermacoccus nishinomiyaensis*; absceso cerebral.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02804>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02804.eng>

Cómo citar: Triguy J, Tolin AL, Peña S, Ballester C, et al. Abscesos cerebrales por *Dermacoccus nishinomiyaensis* como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202804.

^a Servicio de Inmunología; ^b Servicio de Internación Pediátrica; Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia para Jesica Triguy: jesticatriguy@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 12-10-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias o errores innatos de la inmunidad (EII) son enfermedades de origen genético en las que existe una alteración funcional en el sistema inmunológico. Los EII pueden presentarse con varias manifestaciones clínicas, desde desórdenes asintomáticos hasta enfermedades asociadas con infecciones graves, autoinmunidad y neoplasias.^{1,2} Han sido descritas más de 400 entidades y este número sigue creciendo rápidamente, con una incidencia según la etnia de 1/10 000 personas por año.¹⁻⁴

En el grupo de enfermedades por defectos de los fagocitos, se encuentra la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Dentro de estas, la forma ligada al X es la más frecuente (70 %).^{1,5} Su incidencia está estimada en 1 cada 125 000-250 000 nacidos vivos.¹

Está causada por defectos en alguna de las subunidades del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox, p40phox), sistema transmembrana de transporte de electrones, responsable de la generación de anión superóxido por los fagocitos, necesario para su actividad bactericida y fungicida.¹

Es una enfermedad con un espectro amplio de presentación clínica, que puede debutar desde la infancia hasta la adultez. La mayoría de los individuos son diagnosticados antes de los 5 años, aunque las formas autosómicas recesivas pueden manifestar síntomas más tardíos, con el consecuente retraso en el diagnóstico.^{1,4,6,7}

Las manifestaciones más comunes son infecciones en piel, pulmón, ganglios linfáticos, hígado, hueso, sistema nervioso central y región perianal. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son bacterias catalasa positiva, como *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, y hongos, como *Aspergillus*. Es característica también la formación de granulomas en piel, aparato gastrointestinal, genitourinario, respiratorio, otros signos de hiperinflamación, manifestaciones autoinmunes y falla de crecimiento.^{1,3,5,6}

Para el diagnóstico, se utiliza la prueba de dihidrorodamina (DHR), la cual puede distinguir la forma ligada al X de la autosómica recesiva en la mayoría de los casos.^{1,3,6}

Se reporta el caso clínico de una paciente de sexo femenino de 2 años con enfermedad

granulomatosa crónica autosómica recesiva, con mutación en gen *CYBA*. Presentó como manifestación inicial de la enfermedad abscesos cerebrales ocasionados por un germen oportunista, *Demacoccus nishinomiyaensis*, el cual no había sido reportado previamente como causa de abscesos cerebrales en pacientes sanos ni inmunocomprometidos.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 2 años, segunda hija de pareja sana no consanguínea. Sin antecedentes patológicos de relevancia.

Consultó por cuadro de convulsión afebril, focal hemifacial derecha, que cedió espontáneamente en domicilio, con recuperación *ad integrum*. Sin otros signos o síntomas acompañantes al ingreso. Se realizó tomografía computada (TC) de cerebro (*Figura 1*) con imagen hipodensa corticosubcortical temporoparietal derecha. Se decidió evacuación quirúrgica, con diagnóstico posoperatorio de absceso cerebral. En cultivo de la muestra se aisló *Demacoccus nishinomiyaensis*, que fue considerado contaminante. Cumplió tratamiento antibiótico intravenoso con piperacilina tazobactam 240 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día durante 1 semana, y luego con ceftriaxona 100 mg/kg/día y metronidazol 30 mg/kg/día durante 3 semanas. Recibió medicación anticonvulsivante con difenilhidantoína a 5 mg/kg/día. Presentó buena evolución, electroencefalograma normal; se suspendió difenilhidantoína. Se otorgó el alta tras 35 días de internación.

Reingresó a las 72 horas por convulsión focal faciobraquiocrural izquierda. Se realizó resonancia magnética cerebral, que presentaba múltiples abscesos cerebrales (*Figura 2*). Se llevó a cabo el drenaje con toma de biopsia, donde se informó absceso cerebral, osteomielitis de calota, empiema subdural y epidural, y cultivo con aislamiento de *Acinetobacter woffy haemolyticus* (sensible a meropenem, amikacina, ciprofloxacina), *Staphylococcus epidermidis* meticilino resistente (sensible a vancomicina, rifampicina, trimetoprima sulfametoxazol y linesolid) y nuevamente *Demacoccus nishinomiyaensis* (no se realizó sensibilidad), atribuyéndole patogenicidad al aislamiento en esta oportunidad, dada la persistencia y extensión de las lesiones.

Presentó como secuela hemiparesia braquiocrural izquierda. Se realizó fondo de ojo y ecocardiograma normal; las celdillas mastoideas

FIGURA 1. Tomografía computada de cerebro de primera internación

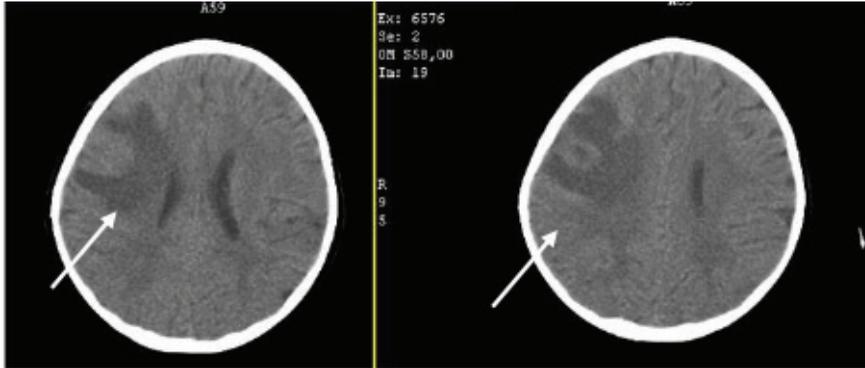
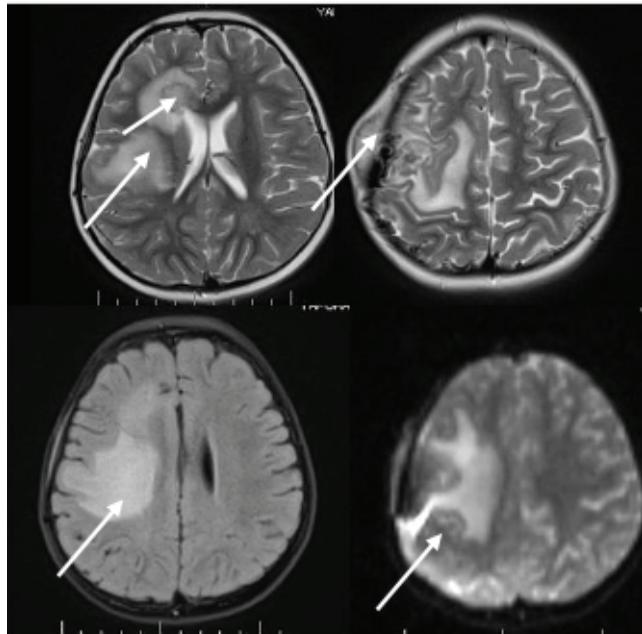


Imagen hipodensa corticosubcortical, a predominio de región temporoparietal derecha, asociado a edema perilesional.

y los senos paranasales se encontraron ocupados en la TC. Recibió tratamiento intravenoso con meropenem 120 mg/kg/día 7 semanas, luego levofloxacina 20 mg/kg/día durante 7 semanas y

vancomicina a 60 mg/kg/día durante 14 semanas. Se reinstauró tratamiento con difenilhidantoína, que luego fue reemplazado por levetiracetam a 50 mg/kg/día. Durante la evolución, la paciente

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear de cerebro de segunda internación



Colección subgaleal que refuerza de forma periférica luego de la administración del contraste endovenoso. Lesión corticosubcortical a nivel parietal derecho con intenso refuerzo poscontraste rodeada de moderado edema perilesional. En el hemisferio cerebral derecho, se observan dos lesiones redondeadas ubicadas una a nivel de la sustancia blanca periventricular frontal (de 18 mm) y otra en proyección del núcleo lenticular derecho (de 6 mm). Estas presentan refuerzo intenso luego de la administración del contraste endovenoso, mostrando en su interior restricción en la secuencia de difusión y caída de señal en el mapa de ACD. A estos niveles se colocan ROI de espectroscopia observando pico de Cho, lactato y lípidos con disminución del pico de NAA. Las lesiones están rodeadas por edema vasogénico y ejercen discretos efectos compresivos sobre las estructuras adyacentes, con colapso parcial del ventrículo lateral derecho. Estos hallazgos en conjunto podrían estar en relación con lesiones de origen infeccioso/inflamatorio (abscesos).

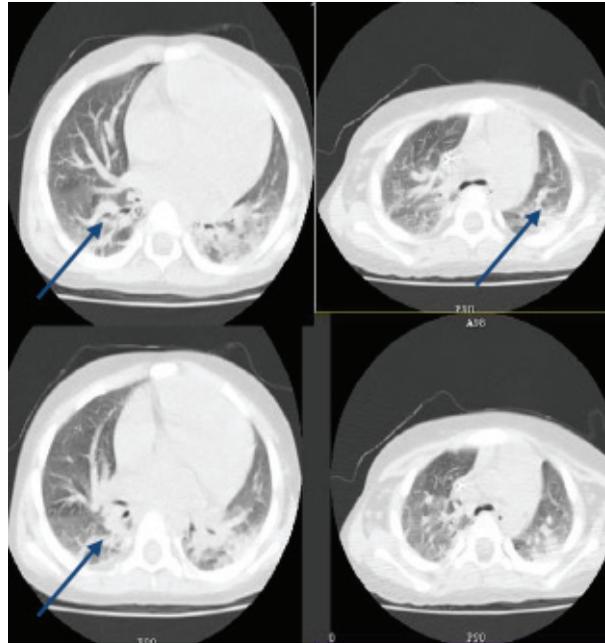
ACD: coeficiente de difusión aparente por su sigla en inglés; ROI: región de interés por su sigla en inglés; NAA: N-acetil-aspartato.

desarrolló aspergilosis pulmonar (*Figura 3*), diagnosticada por infiltrados pulmonares en TC de tórax y galactomananos positivos en lavado broncoalveolar. Fue tratada con itraconazol durante 2 semanas y luego con voriconazol 6 semanas, con mejoría clínica y tomográfica.

Por sospecha de inmunodeficiencia, se realizó determinación de inmunoglobulinas, respuesta

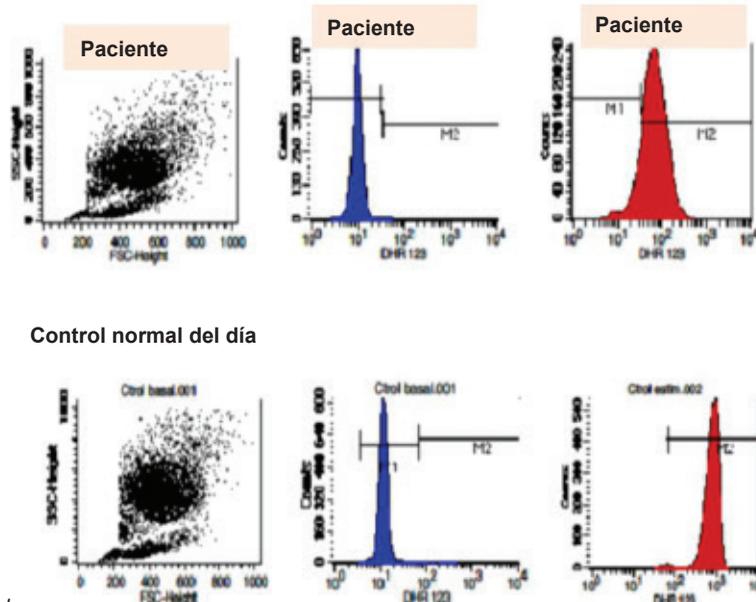
anticorpórea específica, complemento y poblaciones linfocitarias, que resultaron normales. La prueba de degranulación de neutrófilos resultó alterada y la prueba de dihidrorodamina (DHR) mostró un histograma patológico, sugestivo de enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva (*Figura 4*). Se realizó DHR al grupo familiar, con hallazgos normales.

FIGURA 3. Tomografía computada de pulmón



Infiltrados intersticio-alveolares en lóbulos inferiores bilaterales. Tractos fibrosos subpleurales posteriores bilaterales.

FIGURA 4. Estudio de degranulación de neutrófilos



PRUEBA DHR: alterada.

El diagnóstico se confirmó a nivel molecular, con mutación homocigota no descrita previamente, en el exón 4 del gen *CYBA* (p.Leu96Pro/Leu96Pro), validada por técnica de Sanger, en el Laboratorio de Genética Humana de las Enfermedades Infecciosas, de la Universidad de París Descartes, en Francia. Esta variante ocasiona la deficiencia de la proteína p22phox.

La paciente actualmente presenta hemiparesia faciobraquiocrural izquierda en rehabilitación. No ha presentado nuevos episodios convulsivos. Se encuentra en profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol y voriconazol hasta la fecha, con monitoreo de los efectos tóxicos, en plan de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

DISCUSIÓN

La EGC es una enfermedad muy heterogénea, tanto desde el punto de vista genético como desde de las manifestaciones clínicas.^{1,3,8}

Se reporta el caso clínico de una paciente de 2 años que presentó como manifestación inicial de EGC múltiples abscesos cerebrales causados por un germen oportunista no patógeno, que fue erróneamente considerado como contaminante, ya que este cultivo fue obtenido en condiciones asépticas de una cavidad cerrada.

Se arribó al diagnóstico de manera precoz, ya que, a diferencia de la enfermedad ligada al X, las formas autosómicas recesivas tienen un debut más tardío, en general entre la segunda y tercera década de la vida, y demora en el diagnóstico.^{1,3,4,6,8-10}

La frecuencia de manifestaciones en el sistema nervioso central en EGC es variable en la bibliografía; puede afectar hasta el 9 % de los individuos.^{1,3,8-12} Sin embargo, los abscesos cerebrales no habían sido reportados hasta la fecha como manifestación inicial de la enfermedad, a diferencia de lo ocurrido en nuestra paciente.¹⁰⁻¹²

Demacoccus spp es un coco aeróbico, sin motilidad, grampositivo. Anteriormente llamado *Micrococcus*. Es considerado comensal cutáneo y se encuentra frecuentemente en piel de cabeza y extremidades. Existen pocos reportes de este germen como causante de enfermedad,¹³ entre ellos, infección colonizante de aneurisma de aorta¹⁴ y otros, siempre en pacientes con inmunocompromiso o patología predisponente. A la fecha, no existe reporte de este germen como agente causal de abscesos cerebrales ni

de infecciones en pacientes con EGC.

A diferencia de lo anteriormente expuesto, *Aspergillus* es un germen de aislamiento habitual en pacientes con EGC que presentan compromiso cerebral.^{1,3,10,11} Es la infección fúngica más frecuente y ocasiona gran morbilidad con alta tasa de complicaciones.

En los últimos años han mejorado drásticamente la morbilidad y la mortalidad de pacientes con EGC. La profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol reduce la frecuencia de infecciones por gérmenes catalasa positivos sin aumentar el número de infecciones fúngicas.^{1,3,4,6,7} El uso profiláctico de azoles ha reducido marcadamente la frecuencia y la gravedad de las infecciones fúngicas. El itraconazol, el voriconazol o el posaconazol son efectivos y muy bien tolerados.^{1,3,4,7,9,15}

El interferón gamma es una citocina responsable de activar el metabolismo oxidativo y aumentar la actividad antimicrobiana de los macrófagos. Se han realizado múltiples estudios para evaluar el efecto de su administración subcutánea en pacientes con EGC con resultados controversiales. Muchos expertos sugieren recomendar su uso en pacientes con EGC ligada al X para prevenir las complicaciones infecciosas invasivas. Se han observado algunos efectos adversos relacionados al sitio de colocación, como enrojecimiento y tumefacción, y síntomas generales tipo gripal, los que pueden disminuir al ajustar la dosis.^{1,6,7}

El TCPH es la única cura conocida para esta enfermedad.^{1,4,6,7}

Es muy importante reportar este caso para elevar el nivel de sospecha de inmunodeficiencia primaria ante infecciones invasivas, graves y/o de localización inhabitual, e involucrar de esta manera a los médicos de diferentes especialidades para su detección y derivación oportuna al inmunólogo. Esto permitirá llegar al diagnóstico en forma precoz e instaurar el tratamiento dirigido, y disminuir la morbimortalidad. ■

REFERENCIAS

- Sullivan K, Stiehm R (eds). Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity. 2da ed. Londres: Elsevier; 2020. [Acceso: 12 de octubre de 2022]. Disponible en <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00001-6>
- Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24-64.
- Song E, Jaishankar G, Saleh H, Jithpratuck W, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious

- and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy*. 2011; 9(1):10.
4. Arnold D, Heimall J. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017; 34(12):2543-57.
 5. Oliveira-Junior E, Bustamante J, Newburger E, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand J Immunol*. 2011; 73(5):420-7.
 6. Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(1):89-99.
 7. Thomsen I, Smith M, Holland S, Creech CB. A comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(6):1082-8.
 8. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RJr, Boyle J, et al. Chronic granulomatous disease registry. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(3):155-69.
 9. 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.
 10. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK. Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26(2):149-54.
 11. Leszczynska M, Patel B, Morrow M, Chamizo W, et al. Brain Abscess as Severe Presentation of Specific Granule Deficiency. *Front Pediatr*. 2020; 8:117.
 12. Wu J, Wang W, Zhang Y, Chen T. Clinical Features and Genetic Analysis of 48 Patients with Chronic Granulomatous Disease in a Single Center Study from Shanghai, China (2005-2015): New Studies and a Literature Review. *J Immunol Res*. 2017; 2017:8745254.
 13. Klein B, Lemon K, Gajare P, Jospin G, et al. Draft Genome Sequences of *Dematiaceae* nishinomiyaensis Strains UCD-KPL2534 and UCD-KPL2528 Isolated from an Indoor Track Facility. *Genome Announc*. 2017; 5(8):e01652-16.
 14. Marques da Silva R, Caugant D, Eribe E, Aas J, et al. Bacterial diversity in aortic aneurysms determined by 16S ribosomal RNA gene analysis. *J Vasc Surg*. 2006; 44(5):1055-60.
 15. Saulsbury FT. Successful treatment of aspergillus brain abscess with itraconazole and interferon-gamma in a patient with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(10):e137-9.