



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

:

..

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
PRESENTA:

**“INFECCIÓN DISEMINADA POR M. TUBERCULOSIS EN DEFICIENCIA  
COMPLETA DE IFN- $\gamma$ R1. REPORTE DE CASO”**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. MARÍA CECILIA MARTÍNEZ MORALES**

TUTOR:

**DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



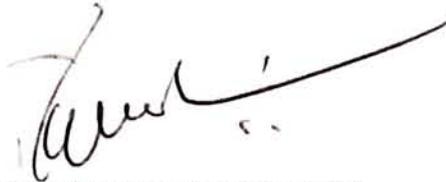
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INFECCIÓN DISEMINADA POR M. TUBERCULOSIS EN DEFICIENCIA  
COMPLETA DE IFN- $\gamma$ . REPORTE DE CASO.



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA  
TUTOR DE TESIS



DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLÓGICO

## INDICE

INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES	
Definición.....	4
Epidemiología.....	5
Cuadro clínico.....	5
Diagnóstico.....	6
Patología.....	6
Tratamiento.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACION.....	7
OBJETIVO GENERAL.....	8
CUADRO DE VARIABLES.....	8
RESULTADOS	
Caso clínico 1.....	10
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	11
TABLAS.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	17

## **INTRODUCCION**

Las infecciones por micobacterias siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad humanas en todo el mundo<sup>11</sup>. La protección inmunológica contra micobacterias depende de la inmunidad celular, cuyo principal efector es el macrófago activado por IFN  $\gamma$  <sup>2</sup>. Los macrófagos son infectados por micobacterias, llevando a la formación de IL-12 por la célula infectada. Ésta interleucina actúa en su receptor en los Linfocitos T y NK para elaborar IFN  $\gamma$ . Así mismo el IFN  $\gamma$  ejerce su acción en el macrófago inicial a través de su receptor, lo que activan la fosforilación del activador de transcripción (STAT 1) sobrerregulando el IFN  $\gamma$ .

Se han descrito ya varias mutaciones que confieren susceptibilidad para la infección por micobacterias y en algunos casos, asociada a defectos en los Linfocitos T. Se han descrito formas familiares, por lo que la consanguinidad es un factor que se ha observado con frecuencia, con alta tasa de hermanos afectados y por lo que se sugiere que el síndrome es hereditario. Se han descrito patrones de autosómica recesiva<sup>43-45</sup>, y autosómicadominante<sup>1</sup>.

Diferentes tipos de mutaciones (heterogeneidad alélica) en cuatro Genes (heterogeneidad no alelica), IFNGR1, IFNGR2, IL12P40 e IL12RB1, se han identificado. Los ocho trastornos resultantes de estas mutaciones son genéticamente diferentes pero inmunológicamente relacionados con la inmunidad alterada por IFN- $\gamma$  y de IL12. La gravedad de la histología y el fenotipo clínico depende del tipo de defecto genético.

Una de las mutaciones más graves es a nivel de IFNGR1, ya que da las presentaciones de inicio más temprano y con mayor gravedad.

## **ANTECEDENTES.**

### **Definición**

Se han descrito tres formas diferentes de deficiencia de IFN- $\gamma$ R1: deficiencia completa (autosómica recesiva), deficiencia parcial recesiva (PR) y deficiencia parcial dominante (PD)<sup>4</sup>

Todas las mutaciones reportadas de deficiencia completa de IFNYR1 comparten dos características. En primer lugar, se localizan en el segmento que codifica el dominio transmembrana del receptor. En segundo lugar, resultan en un codón de detención prematuro hacia arriba de la región que codifica el dominio transmembrana, impidiendo así expresión de los receptores en la superficie

celular<sup>46</sup>. Hay una relación causal entre la mutación IFNGR1 y el fenotipo celular<sup>20</sup>.

Los pacientes con forma autosómica PR de deficiencia de IFN- $\gamma$  R1 tienen fenotipo clínico menos grave y sufren de infecciones micobacterianas<sup>5</sup>. La afección puede ser desde lactantes hasta edad escolar, con afección localizada o diseminada, con buena respuesta a terapia antimicrobiana. Los granulomas son usualmente maduros y paucibacilares<sup>42</sup>. Los pacientes con deficiencia autosómica de IFN- $\gamma$ R1 (PD) son susceptibles a enfermedades micobacterianas y se observa una afectación ósea frecuente<sup>25</sup>.

La deficiencia parcial del receptor del interferón- $\gamma$  1 (IFN- $\gamma$ R1) autosómico dominante es la anomalía más frecuente que afecta al grupo de pacientes con MSMD que conduce a una respuesta alterada del IFN- $\gamma$ . El tratamiento es con antimicrobianos e IFN-gamma<sup>14</sup>.

Los pacientes con deficiencia completa de IFN- $\gamma$  R1, autosómico recesivo y variante más rara de la susceptibilidad a infecciones por micobacterias (8%)<sup>9,10</sup> manifiestan la enfermedad en la infancia temprana con infecciones diseminadas más comúnmente causadas por BCG<sup>4</sup> o micobacterias atípicas, incluyendo el complejo *M. avium*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mageritense*, *M. Peregrinum*, *M. smegmatis* y *M. scrofulaceum*. Además de otros patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp, *Toxoplasma* spp. así como patógenos virales.

### **Epidemiología.**

Dos billones de personas se encuentran con una infección latente por Tuberculosis a nivel mundial, cada año existen entre 8-10 millones de casos de infección activa y 2-3 millones de muertes<sup>1</sup>. La deficiencia completa de IFN- $\gamma$  R1, autosómico recesivo y variante más rara de la susceptibilidad a infecciones por micobacterias (8%)<sup>9,10</sup> ha sido identificado en 22 pacientes de 17 familias en todo el mundo<sup>16-28</sup>.

### **Cuadro clínico.**

Los defectos del receptor de interferon gamma (IFN  $\gamma$  R1) llevan a una severa susceptibilidad para infecciones diseminadas severas a temprana edad por micobacterias no tuberculosas, salmonella, histoplasma y otros virus que pueden implicar pulmones, vísceras, ganglios linfáticos, sangre y médula ósea<sup>1,2</sup>.

Los pacientes con deficiencia completa de IFN- $\gamma$  R1 manifiestan la enfermedad en la infancia temprana con infecciones diseminadas más comúnmente causadas por BCG<sup>4</sup> o micobacterias atípicas, incluyendo el complejo *M. avium*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mageritense*, *M. Peregrinum*, *M. smegmatis* y *M. scrofulaceum*. Además de otros patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp, *Toxoplasma* spp. así como patógenos virales.

Clínicamente presentan un síndrome caracterizado por fiebre crónica, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y evidencia de infección diseminada que puede incluir hueso, piel, tejidos blandos, pulmones y meninges. Las lesiones tipo lepromatosas en respuesta a vacunación con BCG son sugestivos de inmunidad mediada por ausencia de IFN- $\gamma$ , mientras que, por el contrario, la presencia de granulomas tuberculoides casi descartan con certeza las deficiencias completas de IFN- $\gamma$ R1<sup>15</sup>. la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado específico de tuberculina (DTH) son típicamente normales en niños infectados por *M. bovis* por BCG con deficiencia completa de IFN y R1<sup>2</sup>

### **Diagnóstico.**

La sospecha es clínica ante la presencia de infecciones recurrentes de difícil control, además del antecedente familiar, con cuadros de enfermedades diseminadas por mycobacterias además de otros microorganismos. Un diagnóstico genético molecular preciso es crucial para determinar el pronóstico y guiar el tratamiento de los pacientes<sup>15</sup>

### **Patología.**

El examen histológico de tejidos infectados por micobacterias de estos pacientes típicamente muestran granulomas mal circunscritos, mal diferenciados y multibacilares, lo que implica que IFN  $\gamma$  es necesario para la formación de granulomas maduros en la infección por micobacterias<sup>17,40,41</sup>.

### **Tratamiento.**

En los casos con respuesta parcial de los receptores de IFN- $\gamma$  (defectos autosómicos dominantes y parciales), los pacientes son candidatos ideales para recibir terapia con citocinas (IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-12, GM-CSF, TNF- $\alpha$ )<sup>14</sup>.

En cambio, en los casos de deficiencia completa de receptor IFN- $\gamma$ R1, la terapia con interferón  $\gamma$  es ineficaz antes la ausencia de receptores específicos<sup>46</sup>. El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) sigue siendo el único tratamiento curativo; sin embargo la mortalidad es elevada y refleja infecciones por micobacterias previas. Comúnmente se observa rechazo en el injerto, siendo difícil el trasplante en este defecto en particular<sup>12</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La gravedad de la histología y el fenotipo clínico de los pacientes con deficiencia del receptor 1 de IFN- $\gamma$  depende del tipo de defecto genético. Los pacientes con deficiencia completa de IFN- $\gamma$  R1 (autosómico recesivo), presentan un cuadro clínico más grave y desde el nacimiento. Los defectos del receptor de interferon gamma (IFN  $\gamma$  R1) llevan a una severa susceptibilidad para infecciones diseminadas severas a temprana edad por micobacterias no tuberculosas, salmonella, histoplasma y otros virus que pueden implicar pulmones, vísceras, ganglios linfáticos, sangre y médula ósea<sup>1,2</sup>. Es una de las mutaciones más graves, los niños afectados generalmente mueren durante la niñez porque el tratamiento antibiótico no los lleva a remisión de la enfermedad micobacteriana. La terapia con IFN- $\gamma$  es ineficaz ante la ausencia de receptores específicos. El tratamiento curativo es el TCPH. Se describirá el caso analizando las características clínicas que nos llevaron al diagnóstico y la determinación del tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se han reportado pocos casos de diferentes mutaciones en literatura mundial, con diferentes características clínicas y diferentes edades al momento del diagnóstico. La historia de consanguinidad y endogamia es importante en la sospecha del padecimiento, sin embargo su ausencia no descarta la presencia del mismo. Dependiendo el tipo de mutación es el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes. Una de las mutaciones más graves es a nivel de IFNGR1, ya que da las presentaciones de inicio más temprano y con mayor gravedad. Es importante realizar el diagnóstico oportuno ya que las manifestaciones clínicas que presentan son infecciones severas que comprometen la vida del paciente. Dado este comportamiento, es de las inmunodeficiencias primarias que son candidatas a trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH). Sin embargo, el establecimiento del trasplante conllevará a mantener el paciente en un grado de inmunosupresión para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped, y esto

puede llevar a la manifestación de infecciones adquiridas previas al TCPH. De tal manera que es importante el diagnóstico oportuno disminuyendo la adquisición de infecciones y que la posibilidad de reactivación de estas una vez establecido el tratamiento sea menor. Describiremos el primer caso reportado en México.

## OBJETIVO GENERAL

Establecer una ruta de pensamiento en la sospecha temprana de deficiencia completa de IFNGR1, conociendo las variedades clínicas de presentación, en donde la edad y el estado clínico del paciente al momento del diagnóstico determinará el éxito del tratamiento definitivo y curativo para la enfermedad y su pronóstico.

## CUADRO DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
<b>Oportunidad Diagnóstica</b>	<p>Del griego <i>diag</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> sinónimo de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a.</p> <p>Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión</p>	Nominal	<p>1=Diagnóstico Oportuno</p> <p>2= Diagnóstico Tardío</p>

<b>Edad</b>	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es mas deformante y limitante	Intervalo	Años
<b>Sexo</b>	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>Tipo de Tratamiento</b>	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad	Nominal	1.- Oportuno 2.-Tardío 3.- Conservador 4.-Quirúrgico
<b>Aceptación del Tratamiento</b>	Del latín acceptatio que se refiere a la acción y efecto de aceptar algo, recibir algo sin oposición. Esta variable es importante para saber por qué sí o no fue aceptado el tratamiento quirúrgico	Nominal	1= Si 2= No (por qué)
<b>Resultado</b>	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo.	Nominal	1.-Muy Bueno 2.-Bueno 3.-Regular 4.-Malo

<b>Secuelas</b>	Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. En esta variable observaremos cual es la disminución la capacidad más frecuente, la cardiaca o respiratoria	Nominal	1= Cardiacas 2= Respiratorias
-----------------	--	---------	----------------------------------

## RESULTADOS:

### Caso clínico.

Femenino de 3 meses de edad, originaria de comunidad de 108 habitantes en Guanajuato, consanguinidad y endogamia positivas. Antecedente de Inmunodeficiencia primaria (IDP) familiar. Vacunación con BCG. Inició al nacimiento con dermatosis localizada en cuello. A los 2 meses de vida presentó aumento de volumen en MPD y dolor a la movilización; lesiones en piel de extremidades caracterizadas por pápulas eritematosas descamativas, algunas umbilicadas, no pruriginosas sin afección sistémica.

A la exploración física con adenopatías axilares bilaterales. Cuello con placa eritematoescamosapitiriasiforme mal delimitada, BCGitis edema y dolor en tercio medio de muslo derecho y la presencia de dermatosis diseminada con pápulas y pústulas de base eritematosa que afectaba más tronco y miembros pélvicos. Se realizó valoración sistémica para determinar afección de tuberculosis (Tabla 1) repórtandose BAAR (+) en biopsia de ganglio y PCR de M. Tuberculosis (+) en biopsia de piel.

En Radiografía de tórax se encontraron imágenes nodulares en campos pulmonares. TAC ósea con lesiones osteolíticas en metafisis de fémur, tibias y falanges, además de ensanchamiento de costillas.

Por la infección por M. Tuberculosis y la panosteomielitis se sospechó en IDP. Por lo que se iniciaron antifímicos (Isoniacida a 10mg/kg/dosis y Rifampicina a 15mg/kg/dosis, Etambutol 20mg/kg/día, Claritromicina 15mg/kg/día) y profilaxis (Itraconazol 5 mg/kg/día, Trimetropim con Sulfametoxazol 5 mg/kg/día), posterior al inicio de los medicamentos presentó mejoría clínica y disminución del diámetro de miembro pélvico derecho. Se realizaron estudios para determinar el defecto genético y se documentó una mutación a nivel de IFNGR1 c.201-1G>T. Siendo que ésta es una mutación grave y que el tratamiento curativo, es el Trasplante de Células Pluripotenciales Hematopoyéticas (TCPH) por lo que se inició el protocolo, para realizarlo.

## **DISCUSION**

En 2015 Varun K. Sharma y cols<sup>3</sup> Reportan el caso de un niño de 6 años de edad originario de la India con mutación IFNGR1 parcial que se presenta con infección diseminada del complejo Mycobacterium avium (MAC) y osteomielitis multifocal recurrente, en el que se utilizó IFN- $\gamma$  como coadyuvante de la terapia antibiótica para el tratamiento de la infección micótica bacteriana recurrente tras el fracaso de la terapia antimicobacteriana por sí sola.

La integridad del eje IL-12/IFN $\gamma$  es esencial para el control de la infección por Micobacterias. Por el antecedente familiar, la consanguinidad/endogamia, y el aislamiento de M. Tuberculosis se inició abordaje para descartar un defecto del eje IL-12/IFN $\gamma$ . Se han reportado 7 genes asociados, de tipo AR. La mutación IFNGR1 describe un cuadro clínico de susceptibilidad a infección por micobacterias desde el nacimiento. Puede afectar tejidos blandos, médula ósea, pulmón, piel, huesos y ganglios linfáticos. Esta es una de las mutaciones más graves y el tratamiento curativo es el TCPH.

Se han descrito tres formas diferentes de deficiencia de IFN- $\gamma$ R1: deficiencia completa (autosómica recesiva), deficiencia parcial recesiva (PR) y deficiencia parcial dominante (PD)<sup>4</sup>.

Los defectos del receptor de interferon gamma (IFN  $\gamma$  R1) llevan a una severa susceptibilidad para infecciones diseminadas severas a temprana edad por micobacterias no tuberculosas, salmonella, histoplasma y otros virus que pueden implicar pulmones, vísceras, ganglios linfáticos, sangre y médula ósea<sup>1,2</sup>.

Los pacientes con forma autosómica PR de deficiencia de IFN- $\gamma$  R1 tienen fenotipo clínico menos grave y sufren de infecciones micobacterianas<sup>5</sup>. La afección puede ser desde lactantes hasta edad escolar, con afección localizada o diseminada, con buena respuesta a terapia antimicrobiana. Los granulomas son usualmente maduros y paucibacilares<sup>4</sup>. Los pacientes con deficiencia autosómica

de IFN- $\gamma$ R1 (PD) son susceptibles a enfermedades micobacterianas y se observa una afectación ósea frecuente<sup>25</sup>.

La deficiencia parcial del receptor del interferón- $\gamma$  1 (IFN- $\gamma$ R1) autosómico dominante es la anomalía más frecuente que afecta al grupo de pacientes con MSMD que conduce a una respuesta alterada del IFN- $\gamma$ . El tratamiento es con antimicrobianos e IFN-gamma<sup>14</sup>.

Los pacientes con deficiencia completa de IFN- $\gamma$  R1, autosómico recesivo y variante más rara de la susceptibilidad a infecciones por micobacterias (8%)<sup>9,10</sup> manifiestan la enfermedad en la infancia temprana con infecciones diseminadas más comúnmente causadas por BCG4 o micobacterias atípicas

Sin embargo, la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado específico de tuberculina (DTH) son típicamente normales en niños infectados por *M. bovis* por BCG con deficiencia completa de IFN  $\gamma$  R1, lo que implica que la IFN  $\gamma$  no es necesaria para el desarrollo de las respuestas de DTH en humanos<sup>2</sup>.

Los casos de pacientes con susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias como déficit IFN $\gamma$ R1 parcial, IFN $\gamma$ R2 y Stat – 1, deficiencia completa de IL-12/23, deficiencia de p40 de interleuquina 12/23 (IL-12/23) completa Receptor b1 (IL-12Rb1), tienen un pronóstico mejor<sup>25, 29-34</sup> como resultado de una respuesta parcial al IFN-  $\gamma$  endógeno o a bajos niveles de producción endógena de IFN-  $\gamma$ , y a la terapia exógena de IFN-  $\gamma$ . En los casos con respuesta parcial de los receptores de IFN- $\gamma$  (defectos autosómicos dominantes y parciales), los pacientes son candidatos ideales para recibir terapia con citocinas (IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-12, GM-CSF, TNF- $\alpha$ )<sup>14</sup>.

En cambio, en los casos de deficiencia completa de receptor IFN-YR1 los niños afectados generalmente mueren durante la niñez porque el tratamiento antibiótico no los lleva a remisión de la enfermedad micobacteriana y la terapia con interferón Y es ineficaz antes la ausencia de receptores específicos<sup>46</sup>; el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) sigue siendo el único tratamiento curativo; sin embargo la mortalidad es elevada y refleja infecciones por micobacterias previas. Comúnmente se observa rechazo en el injerto, siendo difícil el transplante en este defecto en particular<sup>12</sup>.

El HSCT en deficiencia completa de IFN  $\gamma$  R1 puede conducir a control eficaz de la enfermedad micobacteriana, como fue mostrado en un paciente<sup>35</sup>, además de prevenir la recurrencia de infecciones micobacterianas<sup>12</sup>.

El transplante de médula ósea tiene sus ventajas debido al reemplazo del compartimiento hematopoyético, por lo que las enfermedades primarias que

afectan leucocitos y eritrocitos son completamente curables. Un trasplante de médula ósea exitoso ha sido reportado en un niño con componente heterocigoto de deficiencia IFN  $\gamma$  R1 autosómico recesivo<sup>13</sup>.

Aunque HSCT no puede corregir la deficiencia de IFN  $\gamma$  R1 en células no hematopoyéticas, se ha reportado 2 casos de pacientes con buena evolución clínica y control de la infección por micobacterias 6 años después de HSCT. La expresión extra-hematopoyética de IFN  $\gamma$  R1 no aparece contribuir significativamente a la inmunidad antimicobacteriana en seres humanos. Sin embargo, se requiere un período de seguimiento más largo para evaluar la estabilidad del quimerismo, la ausencia de injerto estable ha sido documentados en otros pacientes- Un más largo período de seguimiento también es necesario para determinar si otras infecciones, de aparición tardía, pueden verse favorecidas por la ausencia de expresión de IFN  $\gamma$  R1 en células no hematopoyéticas<sup>12</sup>. Consistente con esta hipótesis, los ratones deficientes en IFN  $\gamma$  R1 siguen siendo susceptibles a ciertas infecciones después de HSCT<sup>36,37</sup>.

Los factores de riesgo para el fracaso del HSCT incluyen infección micobacteriana antes de realizar el HSCT. Aunque es probablemente imposible lograr la eliminación completa de micobacterias en niños con deficiencia completa de IFN  $\gamma$  R1, como lo sugiere la alta tasa de recurrencia de la enfermedad micobacteriana, cualquier signo de Infección micobacteriana debería conducir al aplazamiento HSCT. Las bajas cantidades de micobacterias pueden ser controladas por antibióticos, que deben continuar durante al menos un año después del HSCT. Un tratamiento corto con esteroides puede prevenir la formación extensa de granulomas después de HSCT<sup>12</sup>.

El síndrome de linfoproliferación de inicio temprano asociado a virus de Epstein Barr fue descrito en un paciente posterior a HSCT. Se considera la posibilidad de que la falta de IFN  $\gamma$  R1 en el receptor de linfocitos, que estaban implicados en la linfoproliferación, puede haber desempeñado un papel. De hecho, la importancia del IFN  $\gamma$  en defensa antitumoral se ha demostrado recientemente en modelos en ratones. Se debe dar mayor seguimiento para llegar a conclusiones acertadas en cuanto a la asociación.

El principal hallazgo descrito inesperado fue la alta incidencia de fracaso del injerto, bajos niveles de injerto, y / o quimerismo inestable, que se observaron en 7 de los 11 HSCT (64%).

Al analizar los factores de riesgo de los pacientes, se encontró el uso de donadores HLA no idénticos, inmunización previa al donante, uso de

acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativa, 38,39 y el uso de trasplantes de células T agotados<sup>12</sup>.

También existen factores de riesgo específicos de la deficiencia de IFN $\gamma$ R1. IFN-g es conocido por inhibir la proliferación de células madre y la hematopoyesis<sup>6,47,48</sup>. A diferencia de las células donantes, las células receptoras en nuestros pacientes no expresan IFN  $\gamma$  R1. Por lo tanto, no se inhiben por IFN-  $\gamma$ , cuyos niveles circulantes son extremadamente altos en pacientes con deficiencia completa de IFN  $\gamma$  R1<sup>31</sup>. Por lo tanto, las células hematopoyéticas receptoras pueden tener una ventaja de crecimiento selectiva. La muy limitada experiencia con HSCT alogénica no mieloablativa en otras inmunodeficiencias<sup>38,39</sup> sugiere que la frecuencia de reconstitución autóloga después de HSCT alogénico es notablemente alta en pacientes con deficiencia de IFN  $\gamma$  R1.

Dado el pronóstico muy pobre de IFN  $\gamma$  R1 completo Deficiencia en ausencia de HSCT, nuestros resultados sugieren que HSCT alogénico es un tratamiento potencialmente curativo y que salva vidas. Sin embargo, el paciente debe estar en buenas condiciones clínicas sin evidencia de infección micobacteriana activa antes del HSCT. Además, un trasplante de células T no depletado De un hermano totalmente HLA-emparejado y un acondicionamiento completamente mieloablativo parecen ser factores importantes para el éxito.

En todos los casos, el quimerismo debe ser monitoreado estrechamente, y si la tasa de quimerismo disminuye, las transfusiones de donador de células T deben considerarse lo antes posible para aumentar o estabilizar el quimerismo<sup>12</sup>.

La deficiencia completa de IFN  $\gamma$  R1 tiene pobre pronóstico, con solo 4 sobrevivientes (18%) de un total de 22 arriba de 12 años. De estos solo 2 ( de 12 y 15 años) están vivos sin trasplante de células hematopoyéticas y están recibiendo tratamiento antimicobacteriano<sup>12</sup>.

A la fecha se han reportado 32 pacientes con 26 diferentes mutaciones<sup>4,8</sup>.

Las neoplasias malignas como linfoma, sarcoma de Kaposi y germinoma han sido reportados. [<sup>6,17,18</sup>] La vigilancia tumoral parece razonable para todos los pacientes con deficiencia de IFN-gR independientemente su estado de trasplante<sup>49-51</sup>.

## TABLAS

### ABORDAJE SISTEMICO

PULMONAR	<p><b>Lavado bronquioloalveolar Tinción Ziehl-Neelsen(+)</b>Cultivo MTb(-).Broncoscopia: traqueoendobronquitis leve</p> <p>Radiografía Tx: hiperinsuflación de hemitórax izquierdo, imágenes nodulares en campos pulmonares. TACAR: atelectasia apical izquierda. Concordante con neumonía</p>
RENAL	<p>57% eritrocitos dismórficos. Cr 0.21 BAAR orina negativo (x3) PCR M.Tb. (-)</p> <p>Ultrasonido renal sin alteraciones</p>
GASTROHEPATICO	<p>BAAR lavado gástrico x3 (-). ZiehlNeelsen (+) PCR <i>M. Tuberculosis</i> (-) Coprocultivos negativos. PFH sin alteraciones.</p> <p>PFH : AST 29IU/L , ALT 16IU/L, GGT 50IU/L TP 6g/dl, ALB 2.5g/dl, COL 133mg/dl, TG-B 79mg/dl</p> <p>BT 0.44mg/dl, BD 0.02mg/dl, BI0.42mg/dl</p> <p>Ultrasonido abdominal con evaluación de hígado, páncreas, bazo y vesícula biliar sin alteraciones.</p>
OSEO	<p>FA 374IU/L, DHL 281IU/L</p> <p><b>Serie ósea:</b> Lesiones osteolíticas en ambos fémures, tibias, peronés, húmeros, cúbito y radio.</p> <p><b>TAC Miembros pélvicos:</b> Alteración en la cortical ósea en metafisis proximales distales, predominio fémur derecho.</p>

	<b>USG Miembros pélvicos:</b> En cara interna de fémur derecho: Engrosamiento de la cortical y colección de aspecto heterogéneo alargado en forma fusiforme. Grosor promedio 8 mm con incremento de señal Doppler por hipervascularidad. Planos musculares adyacentes comprimidos y desplazados anteriormente
PIEL	<b>Biopsia PCR M. Tuberculosis (+)</b>
SIST LINFÁTICO	<b>Ganglio axilar Tinción Ziehl-Neelsen(+)</b> Cultivo <b>MTb(+)</b> <b>BAAR (+)</b>
CEREBRAL	USG transfontanelar sin alteraciones. Discreto hidroma subdural bilateral.  Sin alteraciones oculares a la exploración.
Hematológico	HGB 7.6q/dL HCT 23.9% MCV 81.3fL MCH 25.8pq MCHC 31.7q Leucocitos 23.410 PLT 119 210 , sin sindromeshemorragicos ni trombóticos.

#### ABORDAJE INMUNOLOGICO

		Valores normales
HVITD	19.7ng/ml	20-50ng/ml
PCR	15.8mg/dl	0 mg/dl
VSG	65mm/1hr	0-10mm/1hr
C3	133mg/dl	64-131mg/dl
C4	19.6mg/dl	8.7-27mg/dl
IgG	1210mg/dl	176-581mg/dl
IgA	136mg/dl	4.6-46mg/dl
IgM	82.1mg/dl	24-86mg/dl

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Holland, S. Interferon gamma, IL-12, IL-12R and STAT-1 immunodeficiency diseases: disorders of the interface of innate and adaptive immunity. *Immunol Res.* 2007 June 7; 38:342–346.
2. Dorman Susan E., Holland , Steven M. “Interferon-g and interleukin-12 pathway defects and human disease”. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 11 (2000) 321-333
3. Sharma V, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, Yin CC, Casanova JL, Bustamante J, Kabra SK. “Disseminated Mycobacterium avium Complex Infection in a Child with Partial Dominant Interferon Gamma Receptor 1 Deficiency in India “*J Clin Immunol* (2015) 35:459–462
4. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological and clinical features of inborn errors of IFN-g immunity. *Seminars in Immunology.* 2014 Dec;26(6):454-70.
5. Sologuren I, Boisson-Dupuis S, Pestano J, Vincent QB, Fernández- Pérez L, et al. Partial recessive IFN- $\gamma$ R1 deficiency, genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet.* 2011;20(8):1509–23.
6. Selleri C, Maciejewski JP, Sato T, Young NS. Interferon gamma constitutively expressed in the stromal microenvironment of human marrow cultures mediates potent hematopoietic inhibition. *Blood* 1996;87: 4149-57
7. Olbrich P, Martinez-Saavedra MT, Perez-Hurtado JM, Sanchez C, Sanchez B, Deswarte C, Obando I, Casanova JL, Speckmann C, Bustamante J, Rodriguez-Gallego C, Neth O. Diagnostic and Therapeutic Challenges in a Child With Complete Interferon-g Receptor 1 Deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2036–2039
8. Tesi B, Sieni E, Neves C, Romano F, Cetica V, Cordeiro A, Chiang S, Schlums H, Galli L, Avenali S, Tondo A, Canessa C, Henter JI, Nordenskjöld M, Hsu AP, Holland SM, Neves JF, Azzari C, Bryceson YT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in 2 patients with underlying IFN-g receptor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1638–1641.e5.
9. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, Levin M. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996;335:1941–1949.

10. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, Levin M, Blanche S, Seboun E, Fischer A, Casanova JL. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996;335:1956–1961.
11. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, David Lammas D, Dorman S, Fondanèche MC, Dupuis S, Döffinger R, Altare F, Girdlestone J, Emile J, Ducoulombier H, Edgar D, Clarke J, Oxelius V, Brai M, Novelli V, Heyne K, Fischer A, Holland M, Kumararatne D, Schreiber R, Casanova J. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genetic*. 1999, abril; (28):370-378.
12. 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. *The Journals of Pediatrics* 2004 diciembre ;145(6):806–12
13. Roesler J., Kofink B., Wendisch J., Heyden S., Paul D., Feidrich W., Casanova J.L., Leupold W., Gahr M., RosenWolff A., *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon gamma receptor (IFN-gammaR1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options, *Exp. Hematol*. 1999; (27): 1368–1374.
14. Holland, S. Treatment of infections in the patient with Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes and Infection*. 2000, (2):1579–1590
15. Döffinger R, Altare F, Casanova J. Genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes and Infection*. 2000 (2):1553-1557.
16. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996;335:1941-9.
17. 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-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996;335:1956-61.
18. Holland SA, Dorman SE, Kwon A, Pitha-Rowe IF, Frucht DM, Gerstberger SM, et al. Abnormal regulation of interferon gamma, interleukin 12, and tumor necrosis

factor alpha in interferon gamma receptor 1 deficiency. *J Infect Dis* 1998;178:1095-104.

19. Roesler J, Kofink B, Wendisch J, Heyden S, Paul D, Lehmann R, et al. *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon-gamma-receptor (IFN $\gamma$ R1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options. *ExpHaematol* 1999;27: 1368-74.

20. Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Fondaneche MC, Fizame C, Ribierre F, et al. A causative relationship between mutant IFN $\gamma$ R1 alleles and impaired cellular response to IFN $\gamma$  in a compound heterozygous child. *Am J Hum Genet* 1998;62:723-6.

21. Pierre-Audigier C, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, Rauzier J, Vincent V, et al. Fatal disseminated *Mycobacterium smegmatis* infection in a child with inherited interferon gamma receptor deficiency. *Clin Infect Dis* 1997;24:982-4.

22. Koscielnak E, Naumann L, Casanova JL, Ottenhoff THM. Disseminated *Mycobacterium peregrinum* infection in a child with complete IFN $\gamma$ R1 deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:378-80.

23. Cunningham JA, Kellner JD, Bridge PJ, Trevenen CL, McLeod DR, Davies HD. Disseminated bacille Calmette-Guerin infection in an infant with a novel deletion in the interferon-gamma receptor gene. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:791-4.

24 Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V, Dupuis S, Akcxakaya N, Cokura H, et al. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN $\gamma$ R1 deficiency. *J Pediatr* 2004;144:519-23.

25. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, Baretto R, Rosenzweig S, et al. Clinical and microbiological features of dominant and recessive IFN $\gamma$  receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 2004;364(9451):2113–21.

26. Jouanguy E, Dupuis S, Pallier A, Do"ffinger R, Fondane`che MC, Lamhamedi-Cherradi S, et al. In a novel form of complete IFN $\gamma$ R1 deficiency, cell-surface receptors fail to bind IFN $\gamma$ . *J ClinInvest* 2000;105: 1429-36.

27. Allende LM, Lopez-Goyanes A, Paz-Artal E, Corell A, Garcia-Perez MA, Varela P, et al. A point mutation in a domain of gamma interferon receptor 1 provokes severe immunodeficiency. *ClinDiagn Lab Immunol* 2001;8:133-7.

28. Rosenzweig S, Dorman SE, Roesler J, Palacios J, Zelasko M, Holland SM. 561del4 Defines a novel small deletion hotspot in the interferon-gamma receptor 1 chain. *ClinImmunol* 2002;102:25-7

29. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 2002;20:581-620
30. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003;33:1461-4.
31. Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E, Feinberg J, Bustamante J, Breiman A, et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J Exp Med* 2003;197:527-35.
32. Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J, et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002;70: 336-48.
33. Döffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, Fondane`che MC, Ste´phan JL, Emile JF, et al. Partial interferon gamma receptor signalling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Gue´rin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis* 2000;181:379-84.
34. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, Thomassin N, Rosenzweig S, Harris J, et al. Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. *Science* 2001;293:300-3.
35. Reuter U, Roesler J, Thiede C, Schulz A, Classen CF, Oelschlagel U, et al. Correction of complete interferon-gamma receptor 1 deficiency by bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:4234-5.
36. Yap GS, Sher A. Effector cells of both non-hemopoietic and hemopoietic origin are required for interferon (IFN)-gamma-mediated immunity to Toxoplasma gondii. *J Exp Med* 1999;189:1083-92.
37. Dal Canto AJ, Swanson PE, O’Guin AK, Speck SH, Virgin HW. IFN-gamma action in the media of the great elastic arteries, a novel immunoprivileged site. *J Clin Invest* 2001;107:15-22.
38. Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JI, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with non-myeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344:881-8.

39. Gaspar HB, Amrolia P, Hassan A, Webb D, Jones A, Sturt N, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies: recent results. *Cancer Res* 2002;159:134-42.
40. Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-g receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 1998;101:2364±9.
41. Emile JF, Patey N, Altare F, Lamhamedi S, Jouanguy E, Boman F, Quillard J, Lecomte-Houcke M, Verola O, Mousnier JF, Dijoud F, Blanche S, Fischer A, Brousse N, Casanova JL. Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection. *J Pathol* 1997;181:25±30.
42. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, Dö nger R, Altare F, Girdlestone J, Emile JF, Ducoulombier H, Edgar D, Clarke J, Oxelius VA, Brai M, Novelli V, Heyne K, Fischer A, Holland SM, Kumararatne DS, Schreiber RD, Casanova JL. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genet* 1999;21:370±8.
43. Levin, M. et al. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: a human mycobacterial susceptibility gene? *Lancet* 345, 79–83 (1995).
44. Casanova, J.L., Jouanguy, E., Lamhamedi, S., Blanche, S. & Fischer, A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 346, 581 (1995).
45. Casanova, J.L. et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 98, 774–778 (1996).
46. Casanova, J.L., Newport, M., Fischer, A., and Levin, M. 1999. Inherited interferon gamma receptor deficiency. In *Primary immunodeficiency diseases*. H.D. Ochs, C.I.E. Smith, and J.M. Puck, editors. Oxford University Press. New York, New York, USA. 209–221.
47. Delisle JS, Gaboury L, Belanger MP, Tasse E, Yagita H, Perreault C. Graft-versus-host disease causes failure of donor hematopoiesis and lymphopoiesis in interferon-gamma receptor-deficient hosts. *Blood* 2008;112:2111–2119.

48. Rottman M, Soudais C, Vogt G, Renia L, Emile JF, Decaluwe H, Gaillard JL, Casanova JL. IFN-gamma mediates the rejection of haematopoietic stem cells in IFN-gammaR1-deficient hosts. *PloS Med* 2008;5: E26.
49. Bax HI, Freeman AF, Anderson VL, Vesterhus P, Laerum D, Pittaluga S, Wilson WH, Holland SM. B-cell lymphoma in a patient with complete interferon gamma receptor 1 deficiency. *J Clin Immunol* 2013;33:1062–1066.
50. Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V, Dupuis S, Akcakaya N, Cokura H, Kaner G, Demirkesen C, S Plancoulaine S, Emile JF, Gessain A, Casanova JL. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN-gammaR1 deficiency. *J Pediatr* 2004;144:519–523.
51. Taramasso L, Boisson-Dupuis S, Garre ML, Bondi E, Cama A, Nozza P, Morana G, Casanova JL, Marazzi MG. Pineal germinoma in a child with interferon-g receptor 1 deficiency. case report and literature review. *J Clin Immunol*. 2014;34:922–927.