

# Diagnóstico a partir de una bacteriemia por *Pseudomona*

Andrea Juan Gisbert, R1 Pediatría  
Tutora: M. Carmen Vicent. Lactantes.  
Colaboración: Francisco Marco

# CASO CLÍNICO

Lactante varón de 3 meses con fiebre de 38°C de 12h de evolución + irritabilidad



# ANTECEDENTES



- Embarazo controlado y normoevolutivo
- FRI: EGB+
- Perinatal inmediato sin incidencias
- Pruebas hipoacusia y metabólicas normales
- Calendario vacunal iniciado

# ANTECEDENTES



Ingreso a los 2 meses por adenitis cervical resistente a tratamiento antibiótico IV

→ Afebril, hemodinamicamente estable

→ Analíticas sanguíneas, serologías, sangre periférica, ecografías, RMN cervical, Rx tórax, coprocultivo

→ A los 10 días: drenaje + cultivo exudado  
*S. Aureus* sensible

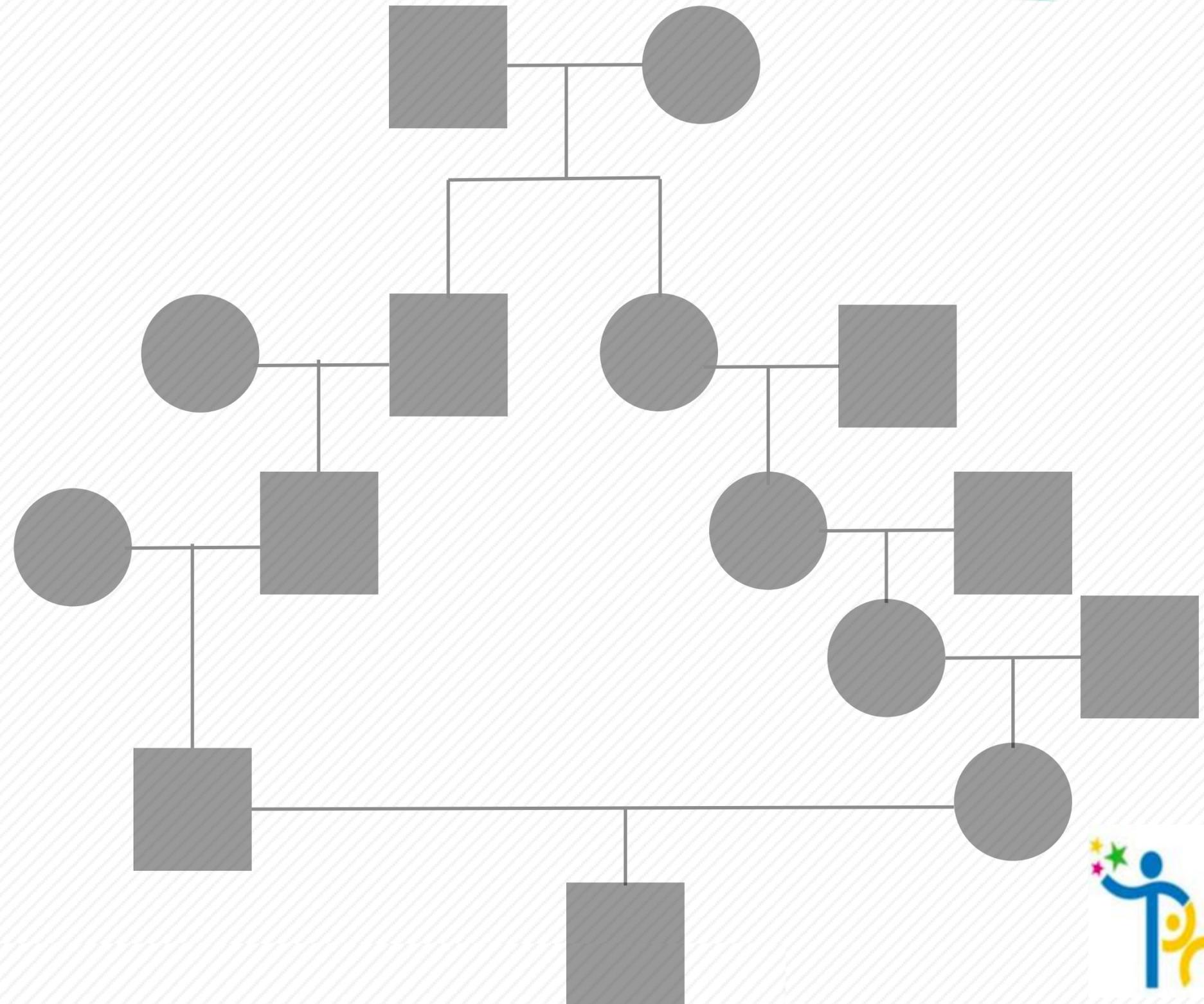
→ Alta y completar tto hasta 21 días

# ANTECEDENTES



- Padres sanos
- Hermano 5 años sano
- Padre del padre y abuela de la madre primos
- No antecedentes relevantes en la familia

# ANTECEDENTES



# CASO CLÍNICO

Lactante varón de 3 meses con fiebre de 38°C de 12h de evolución + irritabilidad



Mal estado general, quejumbroso



AC: rítmica, sin soplos



AP: buena entrada de aire bilateral con ruidos de vías superiores



Dehiscencia central de herida cervical (0.5cm) sin signos de infección, ni inflamación



No masas ni megalias

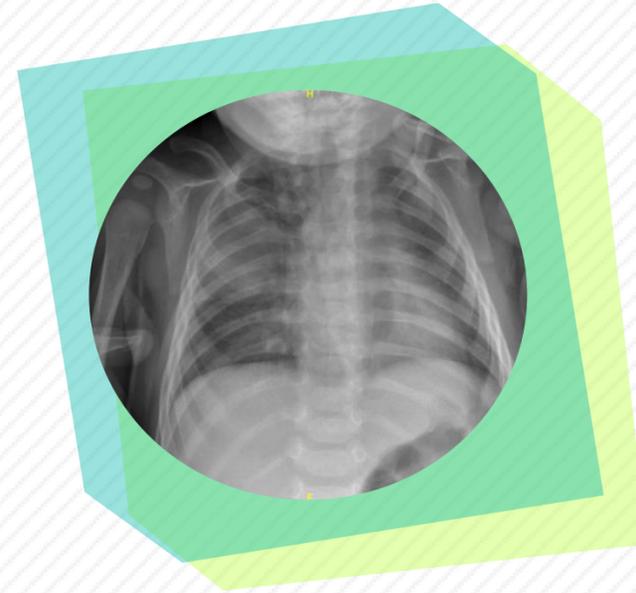
# CASO CLÍNICO



ANALÍTICA SANGUÍNEA

**HEMOGRAMA:**  
LEUCOCITOS 13670 (57%  
NEUTRÓFILOS, 35,6%  
LINFOCITOS)

**BIOQUÍMICA:** PCR 7,5,  
PCT -



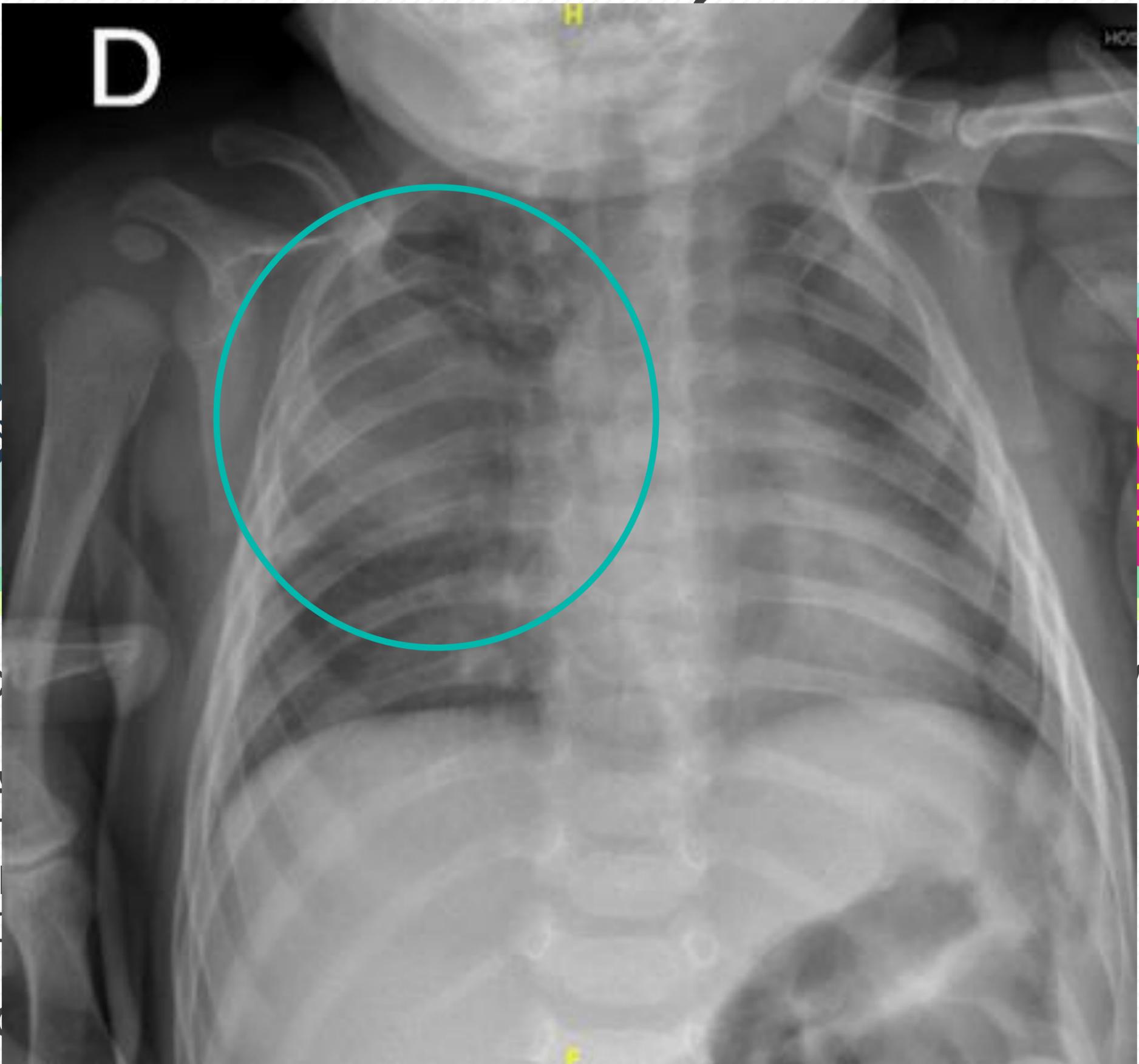
RADIOGRAFÍA TÓRAX

**NEUMONÍA EN LSD**, sin  
otras complicaciones agudas  
asociadas



HEMOCULTIVO

D



ANALÍTICO

**HEMOGRAMA**  
LEUCOCITOS  
NEUTRÓFILOS  
LINFOCITOS

**BIOQUÍMICO**  
PCT -



MOCULTIVO

# CASO CLÍNICO

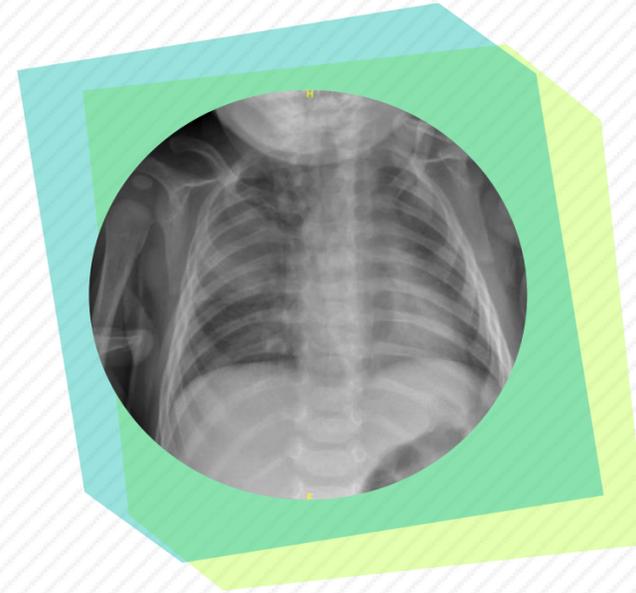


## ANALÍTICA SANGUÍNEA

### HEMOGRAMA:

LEUCOCITOS 13670 (57%  
NEUTRÓFILOS, 35,6%  
LINFOCITOS)

**BIOQUÍMICA:** PCR 7.5,  
PCT -



## RADIOGRAFÍA TÓRAX

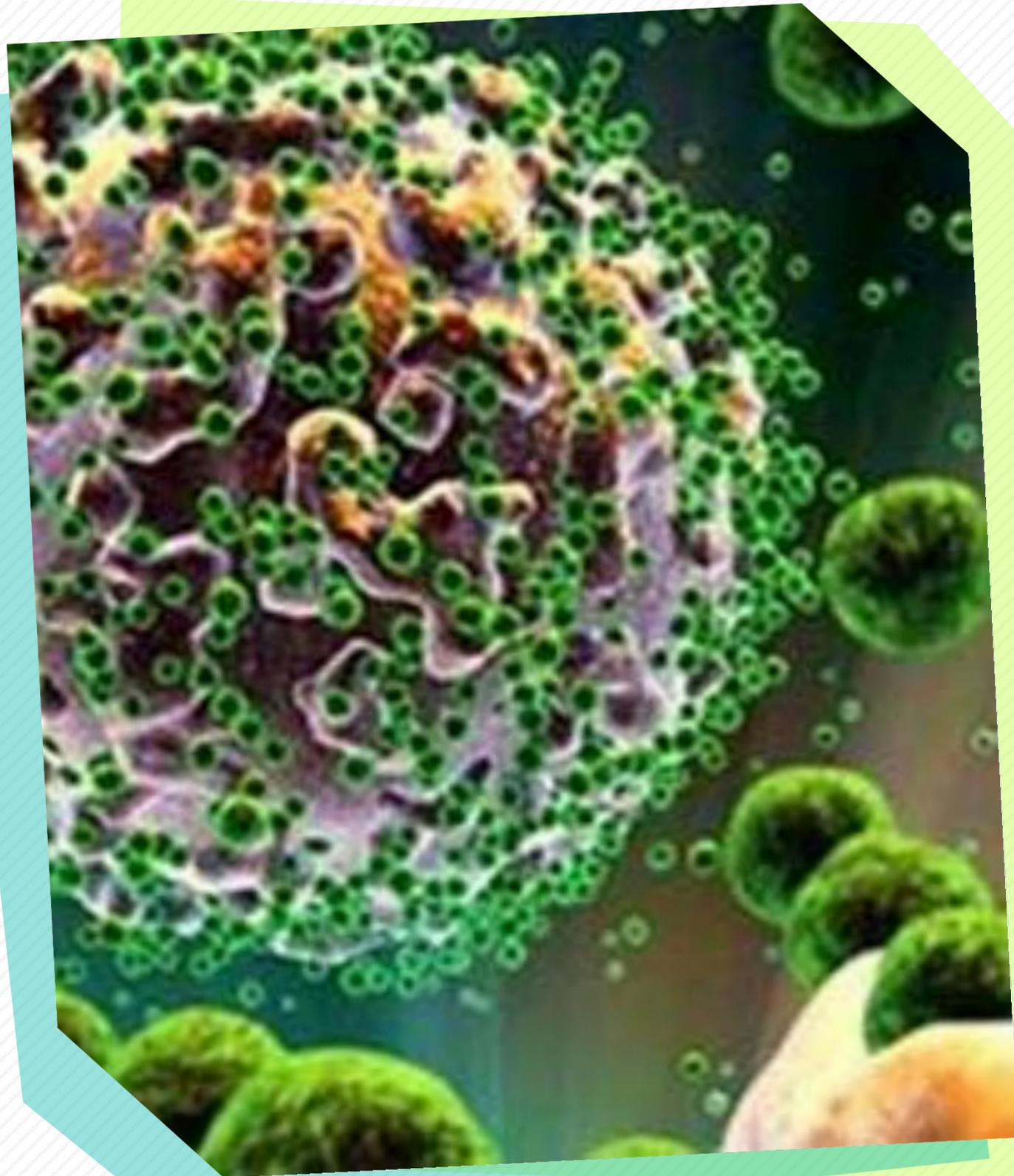
**NEUMONÍA EN LSD**, sin  
otras complicaciones agudas  
asociadas



## HEMOCULTIVO

**P. AERUGINOSA SENSIBLE**

# SOSPECHA INMUNO DEFICIENCIA



# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Enfermedades poco frecuentes. Su frecuencia oscila entre 1/10.000-1/20.000 RN vivos

**Tabla I. Los 10 signos de alarma de inmunodeficiencia de la Jeffrey Modell Foundation**

1. Cuatro o más otitis media al año
2. Dos o más sinusitis graves al año
3. Dos o más meses con antibióticos con poco efecto
4. Dos o más neumonías en un año
5. Fallo para ganar peso o crecer normalmente en un lactante
6. Infecciones recurrentes de partes blandas o abscesos de órganos
7. Candidiasis oral o cutánea persistente después del año de edad
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones
9. Dos o más infecciones de tejidos profundos
10. Una historia familiar de inmunodeficiencia

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

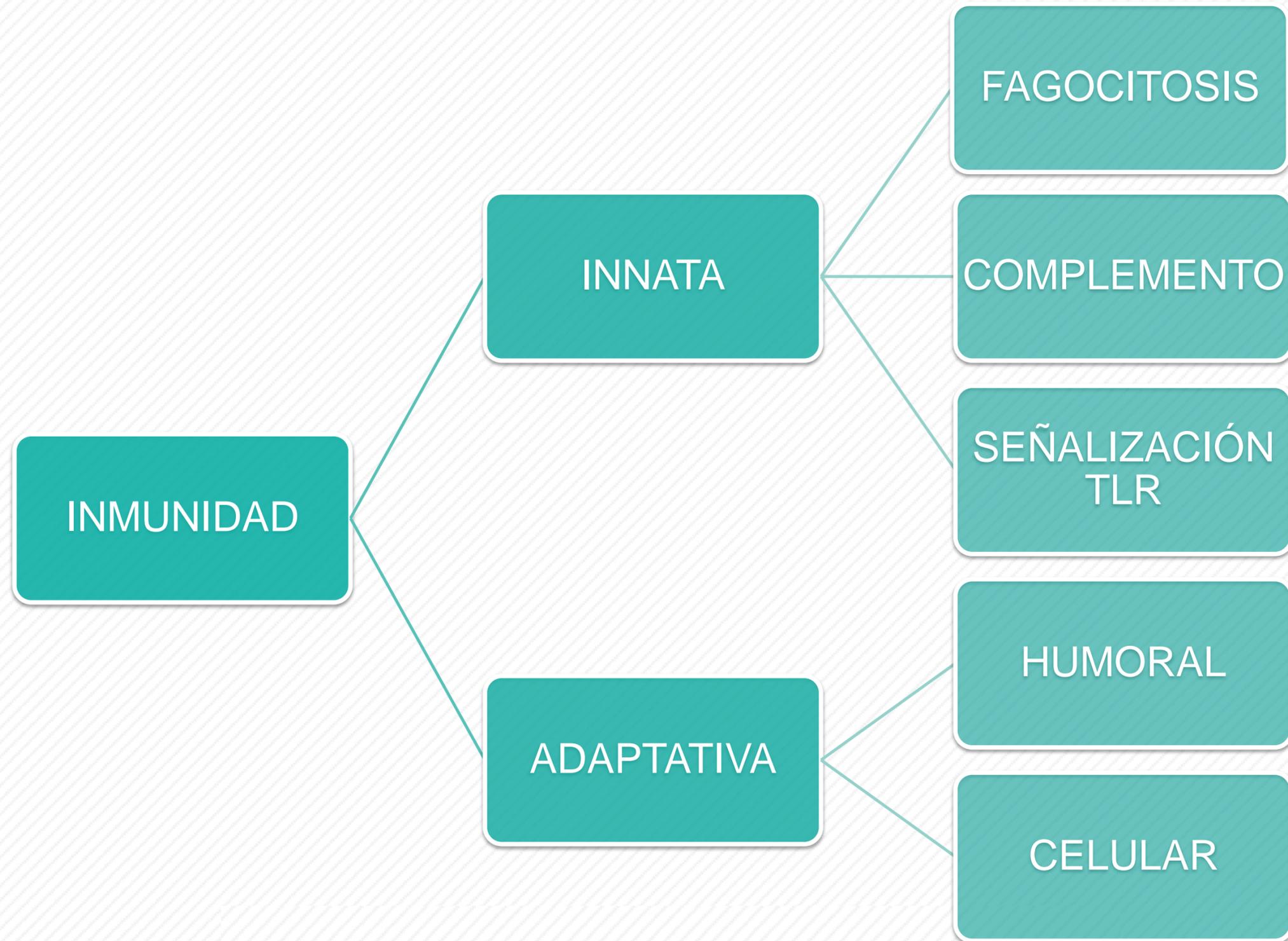
Enfermedades poco frecuentes. Su frecuencia oscila entre 1/10.000-1/20.000 RN vivos

Respecto a los signos de alarma actualizados, no está bien definido cuándo debe iniciarse el estudio de IDP, si bien se sugiere que: la presentación aislada de alguno de ellos podría recomendar la necesidad de estudio inmunológico; ante la combinación de signos infecciosos y no infecciosos y/o antecedentes familiares, la fuerza de recomendación del estudio es mayor.	
ACTUALIZADOS	<p><b>Infecciosos<sup>2</sup></b></p> <p>En general (a nivel pulmonar, digestivo, otorrinolaringológico...):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones graves por gérmenes poco frecuentes (p.ej. micobacterias, <i>Serratia</i>; <i>Nocardia</i>...) u oportunistas (p.ej. <i>P. jirovecii</i>...).</li> <li>• Infecciones por gérmenes comunes (p.ej. bacterias piogénicas y/o capsulares, herpes virus), pero con tendencia a curso tórpido recurrente o presentación atípica (por edad de presentación o localización)*, teniendo en cuenta que las infecciones que aparecen en los signos clásicos deben presentarse en combinación.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excluidas faringoamigdalitis e infecciones urinarias</li> <li>- La presencia de una enfermedad sindrómica subyacente no excluye la posibilidad de combinación de IDP con síndrome cromosómico</li> </ul> </li> <li>• En relación a gérmenes vacunales:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección invasiva por germen vacunal, tras vacunación completa frente al mismo</li> <li>- Enfermedad vacunal tras administrar vacunas atenuadas: BCG diseminada, poliomeilitis, diarrea por rotavirus...</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>Gastrointestinales<sup>2,3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal (Uhlir <i>et al.</i>, 2014), si:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- debuta &lt; 6 años de edad, sobre todo si &lt; 2 años de edad</li> <li>- es de curso agresivo con mala respuesta a tratamiento habitual, incluidos los anti-TNFalfa</li> <li>- hay afectación perianal grave</li> <li>- asocia obstrucción y atresia intestinal</li> <li>- asocia autoinmunidad, fallo de medro, endocrinopatía</li> <li>- asocia infecciones recurrentes o fiebre de origen desconocido</li> <li>- asocia síndrome hemofagocítico</li> <li>- antecedente personal de neoplasias</li> <li>- asocia lesiones cutáneas, anomalías dentales y/o del cabello</li> <li>- hay otros familiares afectados y consanguinidad</li> </ul> </li> <li>• Enteropatía autoinmune con diarrea grave intratable</li> <li>• Infección hepatobiliar por <i>C. parvum</i></li> </ul>
	<p><b>Autoinmunidad sistémica u órgano-específica /autoinflamación<sup>2,3</sup></b> (aplicable a: Endocrinología, Reumatología, Neurología...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad autoinmune de presentación "atípica" por:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- debut precoz (en función de la edad considerada normal para cada patología) (excepto tiroiditis aislada)</li> <li>- curso clínico agresivo o complicado, con escasa respuesta a tratamientos habituales</li> <li>- asociación con candidiasis mucocutánea crónica</li> </ul> </li> <li>• ≥ 2 enfermedades autoinmunes concomitantes (excepto asociación de tiroiditis con celiacía o diabetes mellitus)</li> </ul>
	<p><b>Pulmonares no infecciosos<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía intersticial linfoide (granulomas y/o infiltración linfocitaria que puede formar nódulos pulmonares)</li> </ul>
	<p><b>Dermatológicos<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritrodermia neonatal y dermatitis/eccema de debut en los primeros meses de vida (especialmente dermatitis atópica grave en menores de 6 meses de vida)</li> <li>• Cabello plateado, albinismo parcial</li> <li>• Cabello ralo o frágil, dientes cónicos</li> <li>• Telangiectasias (oculares y/o pabellones auriculares)</li> <li>• Verrugas y/o <i>molluscum</i> diseminados</li> </ul>
<p><b>Hematológicos y oncológicos<sup>2,4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenia autoinmune única pero crónica recidivante con escasa respuesta a tratamientos habituales</li> <li>• Asociación de 2 citopenias autoinmunes (síndrome de Evans)</li> <li>• Trombopenia con volumen corpuscular pequeño</li> <li>• Neutropenia recurrente o neutrofilia &gt;30.000/mm<sup>3</sup> basal</li> <li>• Linfopenia persistente respecto a rangos de normalidad por edad**</li> <li>• Fallo medular: aplasia, mielodisplasia, mielocatexis</li> <li>• Linfoproliferación policlonal de &gt; 6 meses (esplenomegalia, adenomegalias), sobre todo si asociada infecciones virales (típicamente herpes virus) o citopenias autoinmunes.</li> <li>• Cuadro agudo de fiebre, esplenomegalia y pancitopenia con aumento de ferritina (linfohistiocitosis hemofagocítica)</li> <li>• Linfoma no Hodgkin asociado a hipogammaglobulinemia persistente</li> <li>• Cáncer gástrico pediátrico</li> </ul>	

\*P. ej.: artritis recurrente por neumococo, *Epstein Barr* en forma de mononucleosis grave o síndrome hemofagocítico.

\*\*En el periodo neonatal una linfopenia <3000/mm<sup>3</sup> puede ser signo de inmunodeficiencia combinada grave, que requiere de un manejo especializado urgente. La incorporación de dicha IDP en el programa de cribado neonatal (en Cataluña desde 2017), permitirá diagnosticarla de forma pre-sintomática, mejorando su pronóstico.

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

**Tabla 1.** Orientación clínica de las inmunodeficiencias primarias

Tipo de Inmunodeficiencia	Edad de inicio	Infecciones	Gérmenes
ID de anticuerpos	Desde los 5-6 meses	Respiratorias Digestivas	Bacterias Enterovirus
ID celular o combinada	Desde el nacimiento	Respiratorias Digestivas Sepsis	Bacterias Virus Oportunistas (hongos, micobacterias)
ID de fagocito	Cualquier edad	Respiratorias Cutáneas Abscesos	Bacterias <i>Aspergillus</i> Micobacterias
ID de complemento	Cualquier edad	Encapsulados <i>Neisserias</i>	<i>Neisserias</i> Encapsulados
ID de inmunidad innata	Desde el nacimiento Mejora con la edad	Neumococo Hib, estafilococo, herpes virus	Neumococo Hib, estafilococo Herpes virus

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

## ESTUDIOS A REALIZAR

1

INMUNOGLOBULINAS

2

POBLACIONES LINFOCITARIAS

3

COMPLEMENTO

4

CAPACIDAD OXIDATIVA NEUTRÓFILO

5

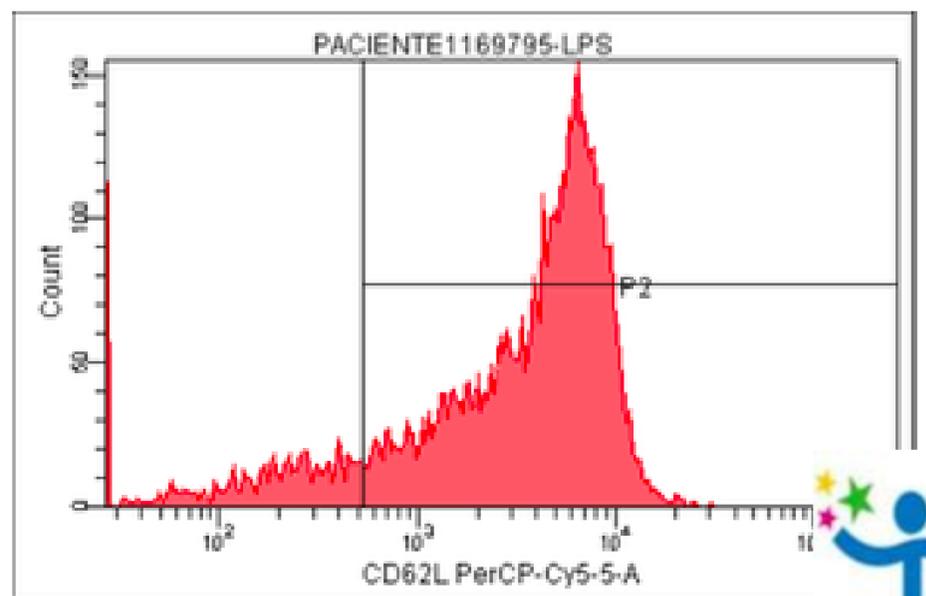
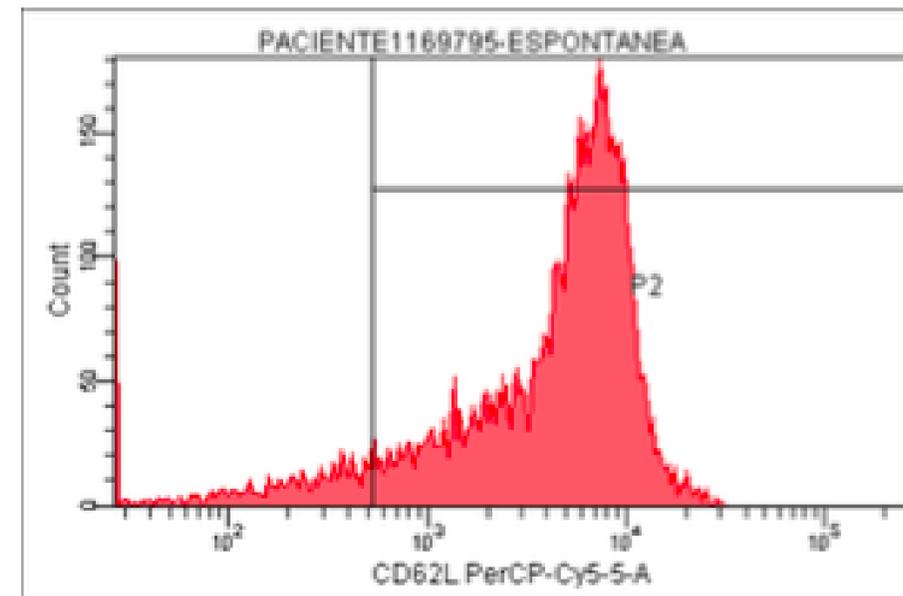
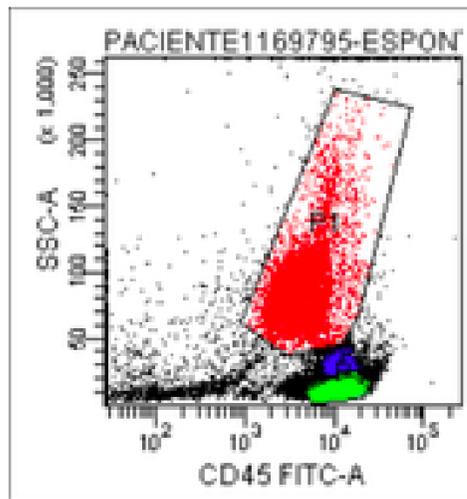
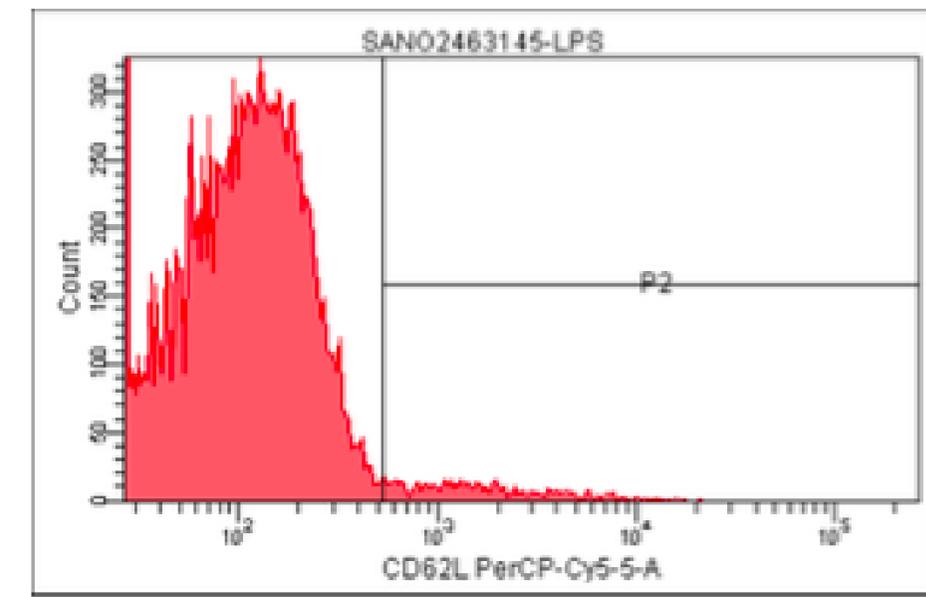
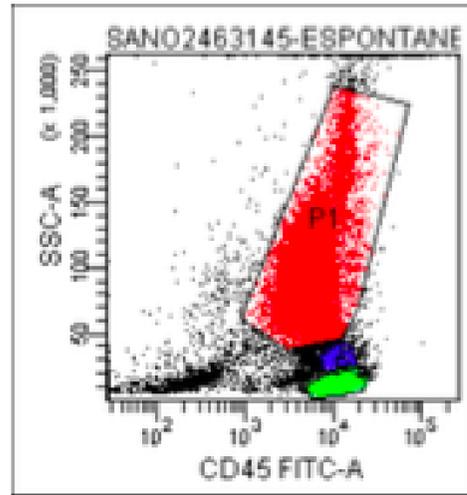
INMUNIDAD INNATA

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

## ESTUDIOS A REALIZAR

- 1 INMUNOGLOBULINAS 
- 2 POBLACIONES LINFOCITARIAS 
- 3 COMPLEMENTO 
- 4 CAPACIDAD OXIDATIVA NEUTRÓ 
- 5 INMUNIDAD INNATA 

# RESULTADOS

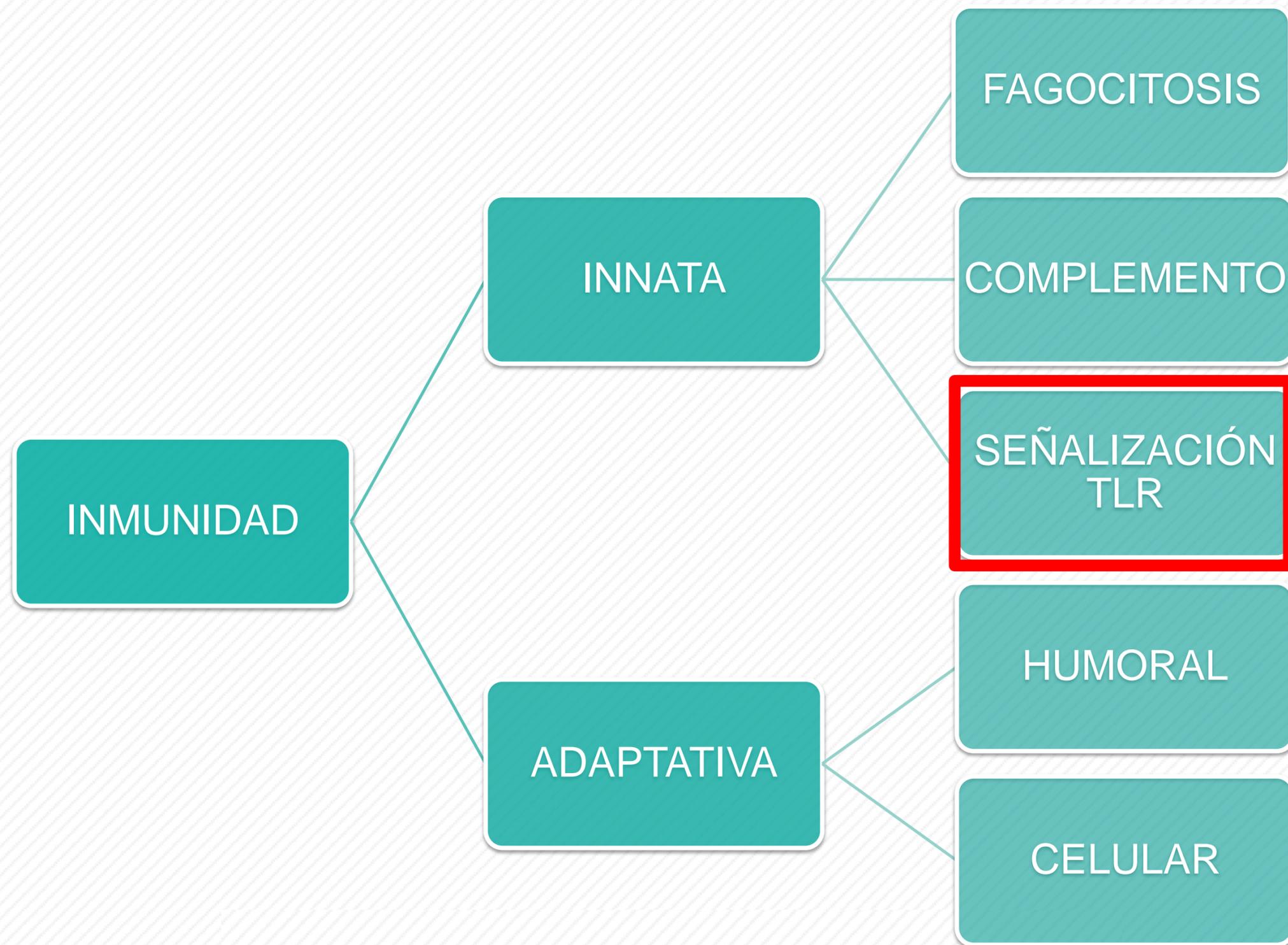


# RESULTADOS

Producción de citoquinas inflamatorias en respuesta a LPS (pg/ml)

	<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<b>IL10</b>	<b>IL1</b>	<b>IL6</b>
<b>CONTROL SANO</b>	4345	1169	>5000	>5000
<b>PACIENTE</b>	81	47	55	90

# RESULTADOS



1. Epidemiología
2. Fisiopatología
3. Clínica
4. Diagnóstico
5. Tratamiento
6. Pronóstico
7. Actitud a seguir

# DÉFICIT IRAK4/MyD88

# EPIDEMIOLOGÍA

## IRAK 4

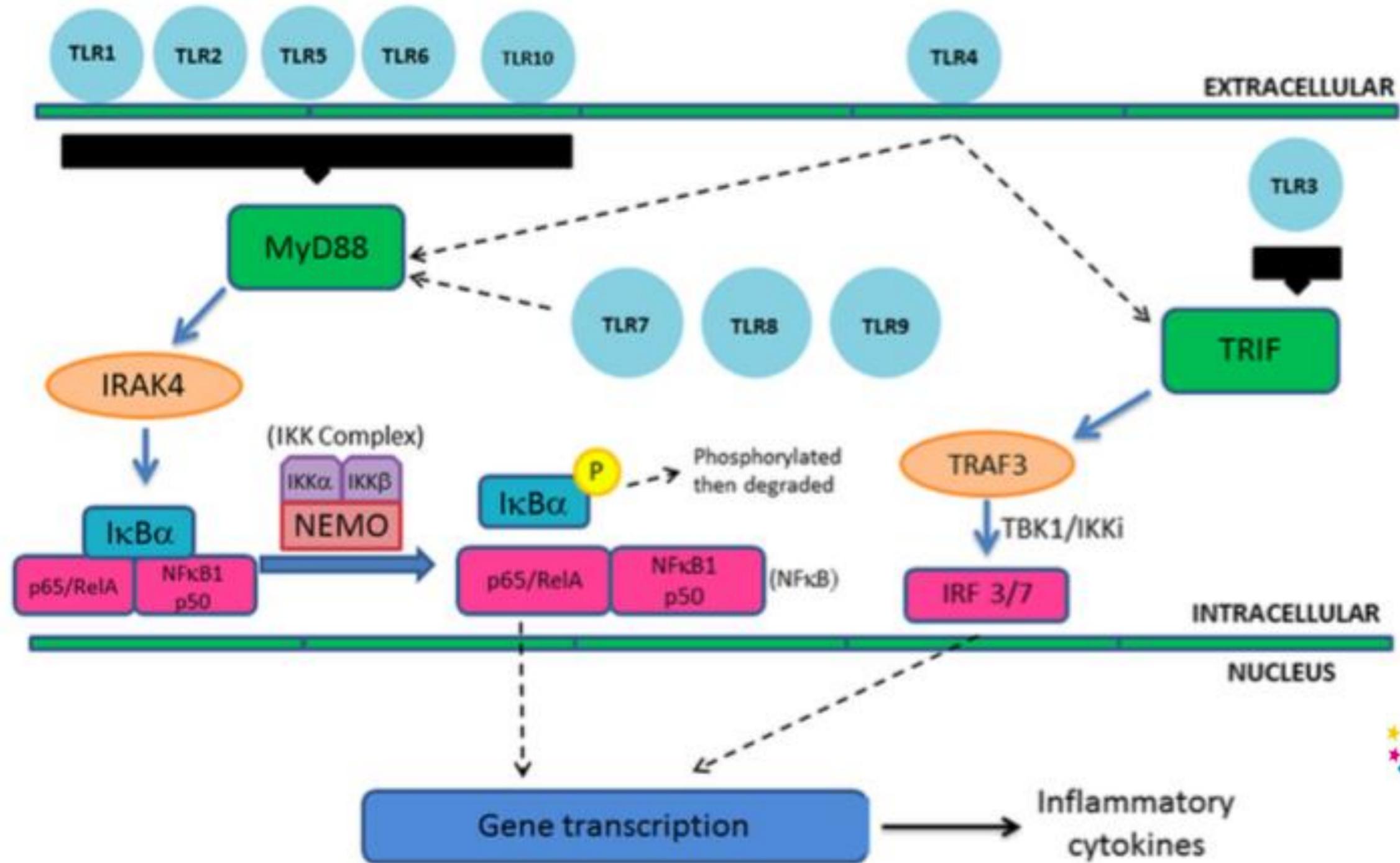
- 2003
- 49 pacientes
- 32 familias

## MyD88

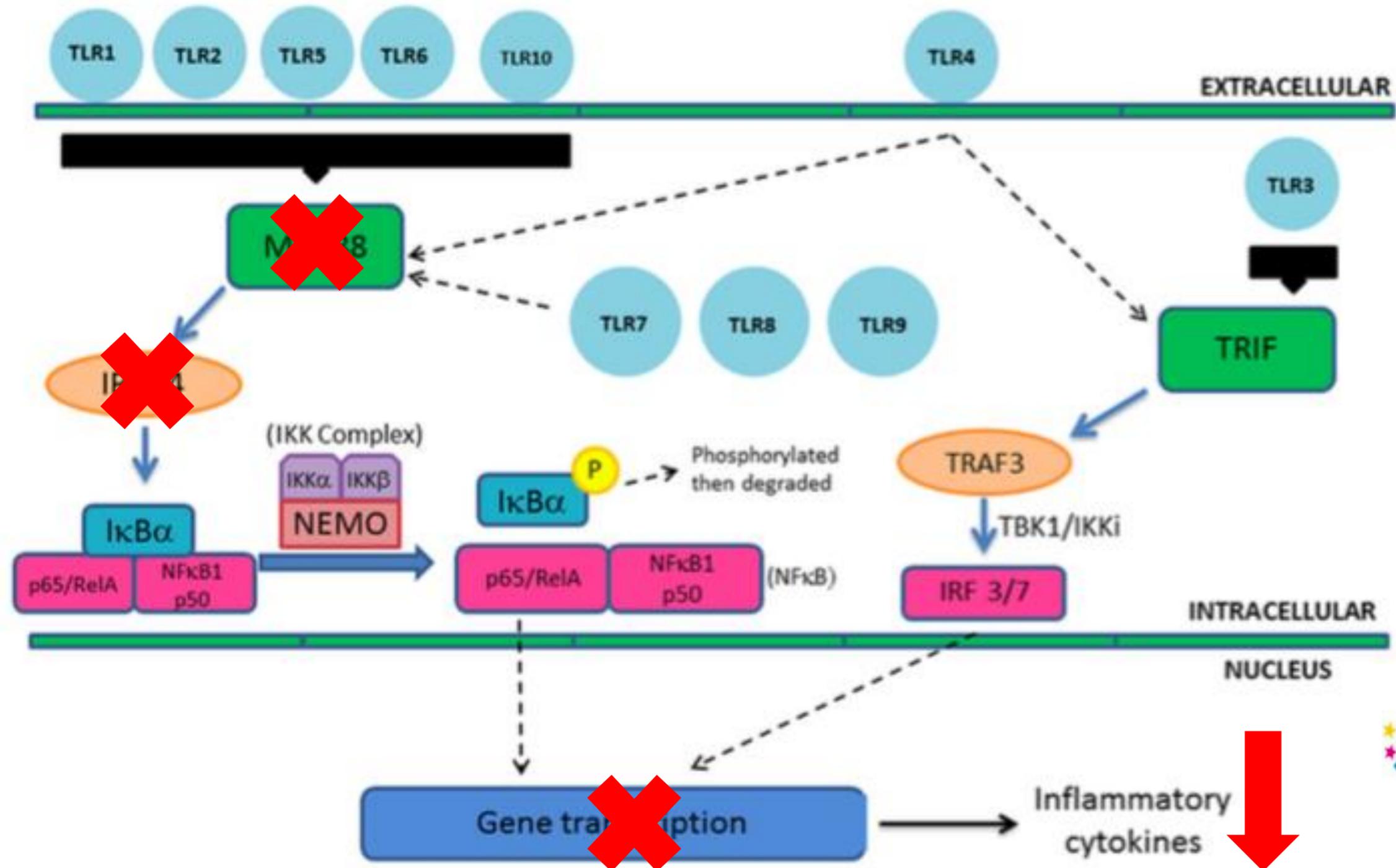
- 2008
- 24 pacientes
- 7 familias



# FISIOPATOLOGÍA



# FISIOPATOLOGÍA



# CLÍNICA

G+

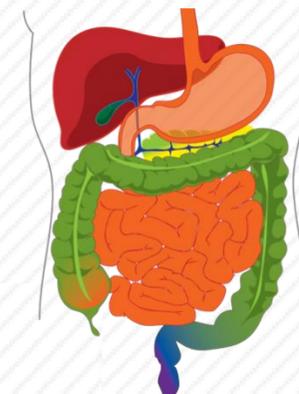
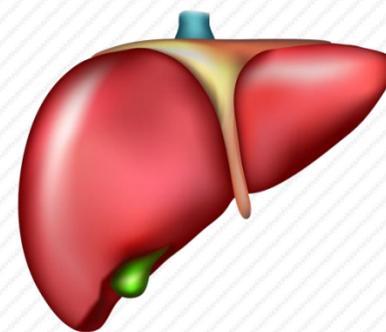
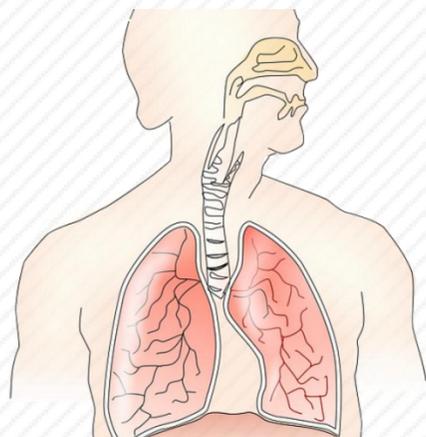
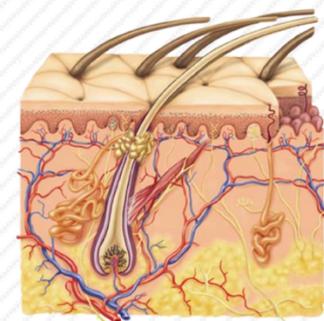
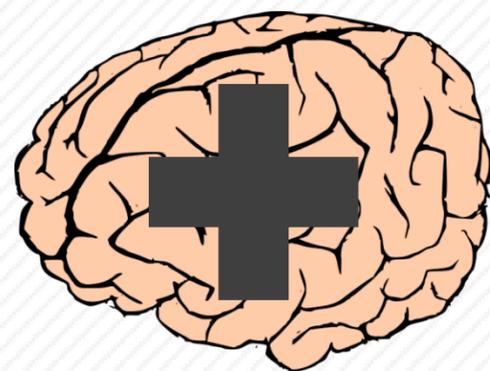
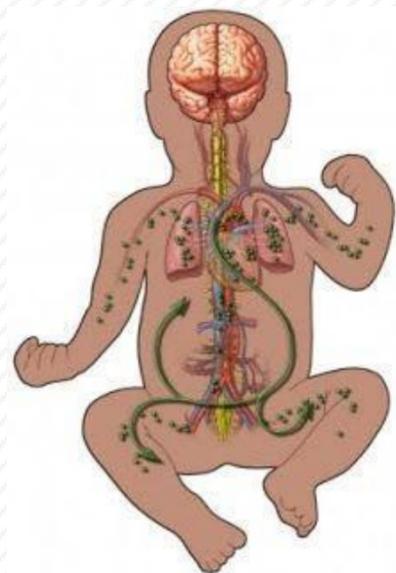
G-

*S. pneumoniae*

*S. aureus*

*P. aeruginosa*

*S. sonnei*



# CLÍNICA

## OTROS

1. Retraso cicatrización heridas
2. Retraso caída del cordón
3. Ausencia de fiebre



## LABORATORIO

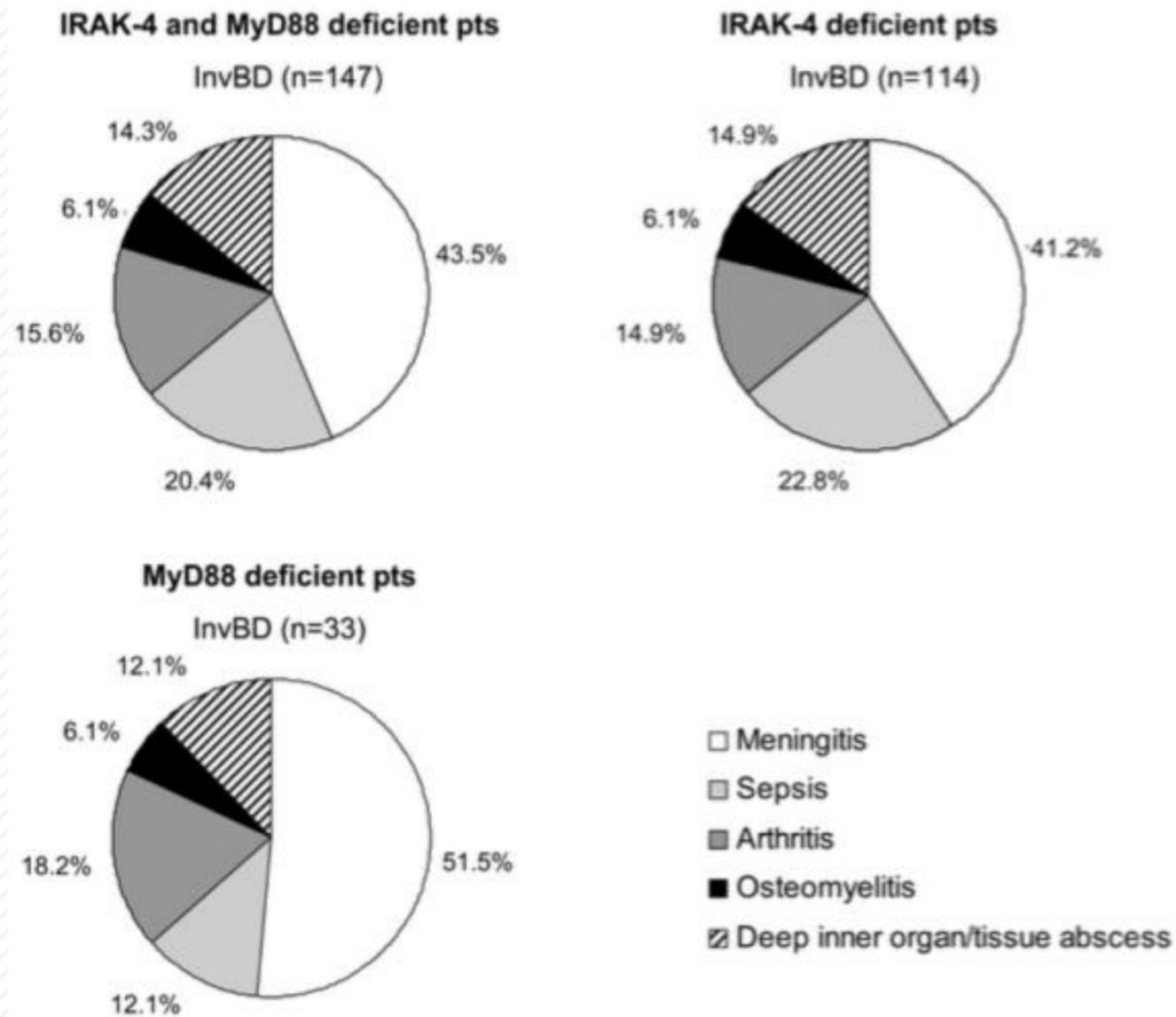
1. Ausencia leucocitosis
2. Ausencia de neutrofilia
3. Ausencia de elevación PCR



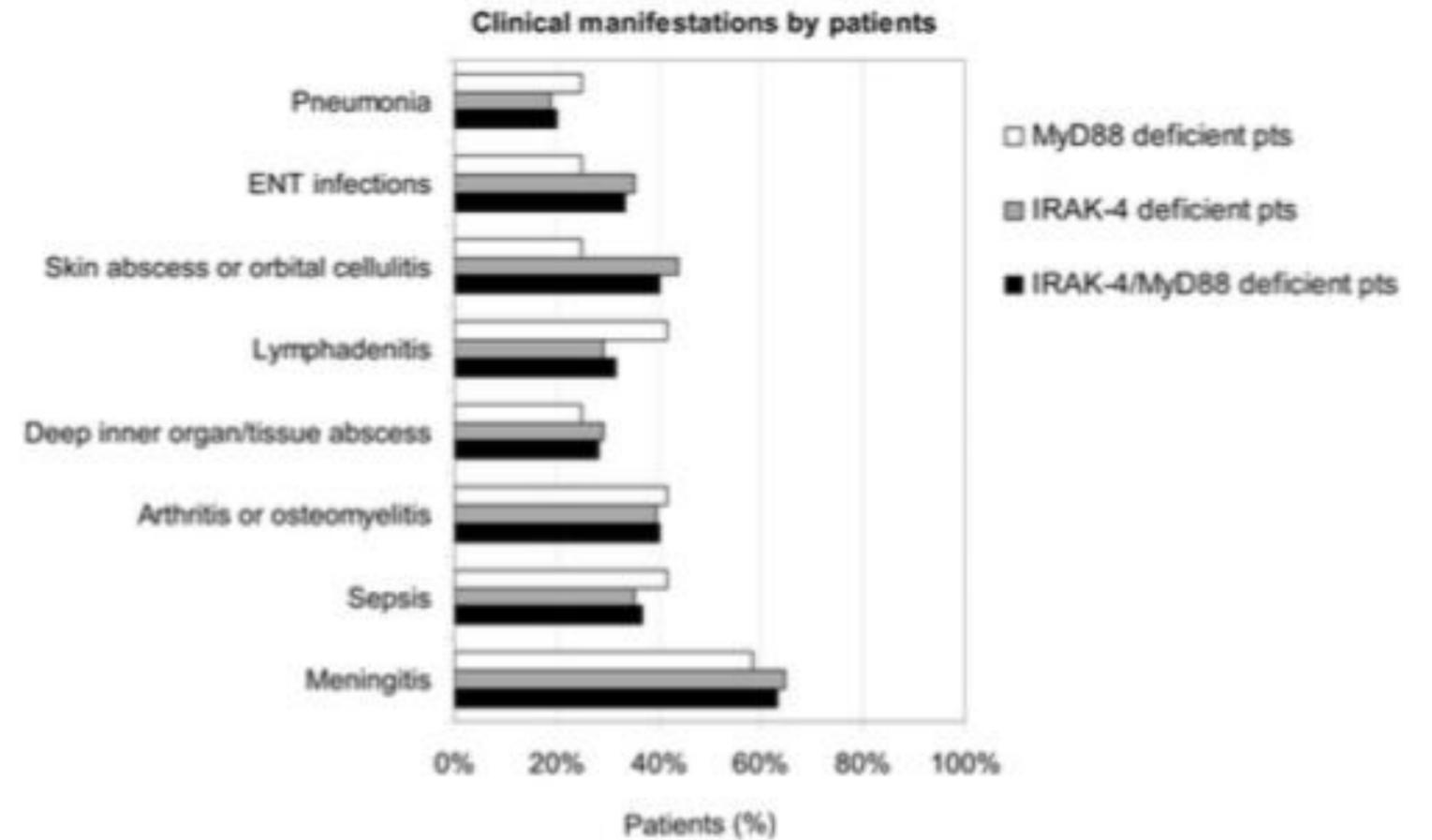
## RESISTENCIA NORMAL

1. Hongos comunes
2. Parásitos
3. Virus
4. Otras bacterias

# CLÍNICA



**Figure 5.** Invasive bacterial infections (episodes): in all patients, in IRAK-4-deficient patients, and in MyD88-deficient patients.



**Figure 6.** Percentage of clinical manifestations found in each patient: in MyD88-deficient patients, in IRAK-4-deficient patients, and in all patients. (ENT = ear, nose, and throat.)

# DIAGNÓSTICO

## ESTUDIOS A REALIZAR

1

INMUNOGLOBULINAS

2

POBLACIONES LINFOCITARIAS

3

COMPLEMENTO

4

CAPACIDAD OXIDATIVA NEUTRÓFILO

5

INMUNIDAD INNATA

# DIAGNÓSTICO

## INMUNIDAD ADAPTATIVA

Pueden elevar **IgE** o **IgG4**

\*No relación con fenómenos asmáticos u otras patologías

## INMUNIDAD INNATA

Falta de producción de **IL6** y desprendimiento del ligando **CD62L** tras estimulación con agonistas de los receptores

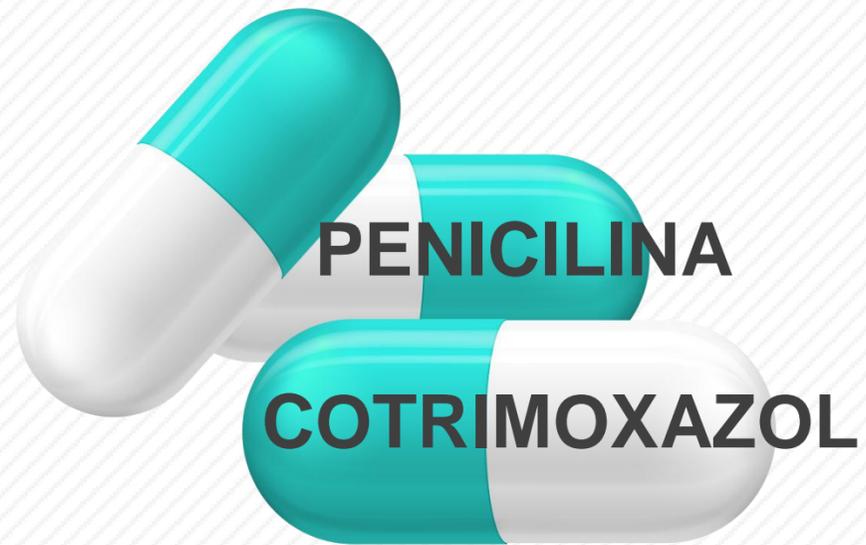
## GENÉTICO

**Mutaciones** en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes de IRAK4 o MyD88

# TRATAMIENTO



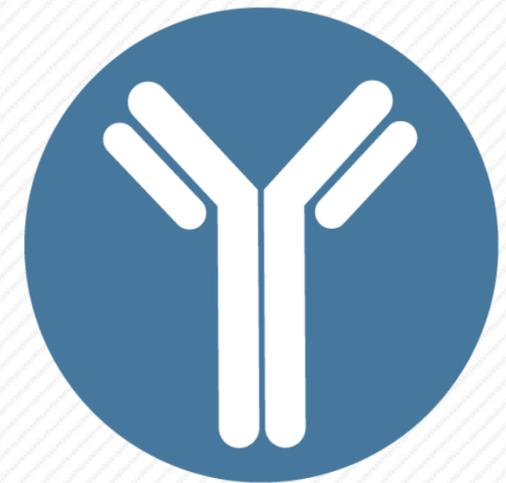
# TRATAMIENTO



**VACUNAS**



**IgG iv o sc**



# PRONÓSTICO



- 30-50% mortalidad → diagnóstico tardío
- <8 años (<2 años)
- + infecciones invasivas (neumococo)
- Mejoría con la edad
  - ↓ mortalidad >8 años
  - ↓ infecciones invasivas >14 años

# PRONÓSTICO

## Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency

### *Case Report*

*Hidetoshi Takada, MD, PhD, Masataka Ishimura, MD, PhD, Tomohito Takimoto, MD, PhD, Toaki Kohagura, MD, Hideto Yoshikawa, MD, PhD, Masue Imaizumi, MD, PhD, Koichi Shichijyou, MD, Yoko Shimabukuro, MD, Tomoo Kise, MD, PhD, Nobuyuki Hyakuna, MD, PhD, Osamu Ohara, PhD, Shigeaki Nonoyama, MD, PhD, and Toshiro Hara, MD, PhD*

# PRONÓSTICO

TABLE 1. Demographic Data, Clinical Characteristics and Laboratory Findings of IRAK4-deficient Patients

Family	Patient	Age at the Time of Infection	Type of Infection	Causative Organism	Interval Between Onset and Diagnosis* (h)	WBC (/ $\mu$ L) (4500–13,000)	Serum CRP (mg/dL) (<0.10)	Cell Number (CSF / $\mu$ L) (<10)	Protein (CSF: mg/dL) (<40)	Glucose (CSF/Blood: mg/dL) (ratio >0.67)	Outcome	% TNF- $\alpha$ -producing Monocytes† (87.9–99.4)
1	1	1y 1 mo	Septic meningitis/coxitis	<i>S. pneumoniae</i>	4	9680	23.20	1001	91	80/126 (0.63)	Recovered	ND
	2	2y 4 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	1	9000	10.33	203	14	0/331 (0.00)	Fatal	3.94
	3											19.0
2	4	5 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	Not recorded	11,940	8.40	627	52	70/138 (0.51)	Recovered	9.58
		10 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	Not recorded	12,870	17.60	1	12	78/102 (0.76)	Recovered	
3	5	11 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	20	7620	0.04	64	159	0/ND (0.00)	Fatal	ND
4	6	3y 0 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	135	4100	16.40	556	57	0/142 (0.00)	Fatal	ND
	7	2y 2 mo	Sepsis/fasciitis	<i>P. aeruginosa</i>	12	5300	2.29	ND	ND	ND	Fatal	ND
5	8	1y 4 mo	Septic meningitis	GBS	6.5	8100	1.29	989	106	48/112 (0.43)	Recovered	13.9
		1y 9 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	11	13,500	2.01	1264	82	6/157 (0.04)	Recovered	
6	9	8 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	20.5	13,000	5.82	43	125	0/206 (0.00)	Fatal	ND
6	10	3 mo	Septic meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	9.5	4600	1.82	34	47	80/127 (0.63)	Recovered	5.90

CRP = C-reactive protein, CSF = cerebrospinal fluid, GBS = group B streptococcus, IRAK4 = interleukin-1 receptor-associated kinase 4, ND = not done, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, *S. pneumoniae* = *Streptococcus pneumoniae*, TNF = tumor necrosis factor.

\* Diagnosis of invasive bacterial infection.

† Percent of TNF- $\alpha$ -producing monocytes after LPS stimulation (see “Materials and Methods” section). The normal range was determined by the analysis of 20 healthy controls. Patients 1, 2, and 3; and patients 6 and 7 were siblings.

# ACTITUD A SEGUIR

Anamnesis +  
Exploración física



Analítica sanguínea



Cultivos

Antibiótico amplio  
espectro



Desescalar tras  
resultados



Vigilancia clínica

# EVOLUCIÓN DEL CASO

- Necesidades de oxígeno suplementario (GN 0.5 lpm) los tres primeros días
- Disminución de leucocitosis y PCR a lo largo del ingreso
- Mejoría del estado general a lo largo de la evolución
- Hemocultivo de control al 10<sup>o</sup> día de tratamiento: negativo
- Seguimiento durante el ingreso por Cirugía Pediátrica
- Alta a los 13 días con controles en consulta y profilaxis oral
- Pendiente estudio genético