

Ectima gangrenoso y osteoartritis por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente previamente sano

Lucía Apezteguía¹, Gustavo Giachetto²

Resumen

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se presentan habitualmente en individuos con factores predisponentes, siendo excepcional su ocurrencia en los previamente sanos. Se describe el caso de un lactante de 2 meses sin antecedentes patológicos a destacar que presentó una infección grave por *Pseudomonas aeruginosa*, presentando al momento de la consulta en emergencia lesiones en piel características de ectima gangrenoso. El reconocimiento de estas lesiones permite adecuar el tratamiento antibiótico empírico a la susceptibilidad antimicrobiana de este germen. La presencia de una infección por esta bacteria obliga al clínico a la búsqueda de inmunodeficiencias no diagnosticadas previamente.

Palabras clave: ECTIMA
OSTEOARTRITIS
INFECCIONES POR PSEUDOMONAS
PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Summary

Pseudomonas aeruginosa infections generally occur in patients with underlying conditions, and rarely in previously healthy children. We describe the case of a previously healthy 2-month-old infant with serious *Pseudomonas aeruginosa* infection who presented to an emergency department with skin lesions of ecthyma gangrenosum. The recognition of this lesions allows to adequate antibiotic treatment to this organism susceptibility. In the presence of a *Pseudomonas aeruginosa* infection, an evaluation must be done to detect possible immunodeficiencies.

Key words: ECTHYMA
OSTEOARTHRITIS
PSEUDOMONAS INFECTIONS
PSEUDOMONAS AERUGINOSA

1. Pediatra. Ex Residente de Pediatría. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell

2. Profesor del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina UDELAR. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell

Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Fecha recibido: 4 de agosto de 2012.

Fecha aprobado: 4 de junio de 2013.

Introducción

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria raramente patógena en humanos. Se trata de un bacilo Gram negativo aerobio con capacidad colonizadora pero escasa capacidad invasora en individuos sanos⁽¹⁾.

Las infecciones por este agente han sido descritas ampliamente en pacientes con factores predisponentes, como fibrosis quística, quemaduras extensas, inmunodepresión y enfermedades hemato-oncológicas, generalmente hospitalizados⁽²⁾.

Raramente se han comunicado casos de infecciones graves en individuos previamente sanos procedentes de la comunidad, en algunos casos de evolución fatal⁽³⁾.

Debido a su excepcionalidad, la mayoría de los planes de antibioticoterapia empírica recomendados para infecciones graves adquiridas en la comunidad en pacientes previamente sanos no cubren este agente⁽⁴⁾. Ciertos elementos, como la presencia de lesiones en piel características denominadas ectima gangrenoso pueden contribuir a sospechar la presencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁵⁾. Frente a este tipo de lesión es necesario adecuar el plan empírico a su susceptibilidad antimicrobiana⁽³⁾.

A su vez, la presencia de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente aparentemente sano debe alertar al clínico acerca de la posibilidad de inmunodeficiencia no diagnosticada previamente⁽⁶⁾.

A continuación se describe un paciente de 2 meses previamente sano que es traído a la consulta en el Departamento de Emergencia del Centro Hospitalario Pereira Rossell con lesiones de ectima gangrenoso en piel, en el que se aisló *Pseudomonas aeruginosa* de las lesiones y el líquido articular. Se trata de una infección adquirida en la comunidad porque el niño no tuvo contacto con los servicios de atención hospitalaria en el mes previo a la consulta. Se analiza la importancia de pensar en esta etiología frente a determinadas manifestaciones clínicas y la necesidad de descartar factores predisponentes tales como inmunodeficiencias celulares.

Caso clínico

2 meses, sexo masculino, sin antecedentes familiares a destacar, procedente de medio socioeconómico deficitario. Buen crecimiento y desarrollo. Embarazo de captación tardía, infección urinaria en el tercer trimestre no tratada. Parto sin complicaciones. Recién nacido de término, peso adecuado para la edad gestacional, vigoroso. Dado el antecedente materno y el hallazgo de reactantes de fase aguda elevados se plantea posible infección connatal por lo que recibe antibióticos intravenosos por cinco días, estudios bacteriológicos negativos. Alta hospitalaria sin contacto posterior con servicios de



Figura 1. Lesión de ectima gangrenoso en pierna izquierda. Gentileza Dr Misol URE-DEP. HP-CHPR

atención hospitalaria. Sin otros antecedentes patológicos. Recibe vacunas correspondientes a los 2 meses la semana previa a la consulta, presenta un pico febril que no reitera, no presentando complicaciones locales ni generales vinculadas a su administración.

Consulta en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell el 30 de enero de 2011. Comienza 5 días previos a la consulta con lesiones maculares en tronco, miembros superiores e inferiores en apirexia. Inicialmente se interpretan como lesiones secundarias a picaduras de insectos y se indica tratamiento sintomático y control ambulatorio.

En la evolución a nivel de pierna izquierda, lesión necrótica rodeada de halo eritematoso, de 10 mm diámetro. Concomitantemente decaimiento y rechazo parcial del alimento. Al examen físico se destaca reactivo, regular estado general, irritable, bien hidratado y perfundido. Eupneico. Temperatura axilar 37,8° C. A nivel de piel, además de la lesión necrótica antes descrita, presenta múltiples nódulos indurados de aproximadamente 5 a 10 mm diámetro y lesiones máculo paulares eritematosas en tronco y miembros (figura 1). Otorrea izquierda. A nivel cardiovascular frecuencia cardíaca 110 cpm, tonos bien golpeados, sin soplos. Pulsos normales. Resto del examen físico normal.

De los exámenes de laboratorio solicitados al ingreso se destaca: hemograma: leucocitos 17.400/ul (sin fórmula), hemoglobina 7,3 g/dl, hematocrito 28,2%, volu-

men corpuscular medio 83,7 fl, plaquetas 124.000 PCR/ul. Proteína c reactiva 180. Tiempo de protrombina 85%. Funcional y enzimograma hepático: proteínas 5,4 g/dl, albúmina 2,4 g/dl, resto normal. Radiografía de tórax sin evidencia de foco de consolidación ni edema pulmonar. Se inicia vancomicina y ceftazidime por vía intravenosa.

Ingres a unidad de cuidados intensivos donde se mantiene hemodinámicamente estable, no requiere apoyo inotrópico ni asistencia ventilatoria mecánica. Recibe transfusión de concentrado de glóbulos rojos. Se mantiene en apirexia.

A las 48 h se recibe cultivo de lesión de piel que desarrolla *Pseudomonas aeruginosa* susceptible a ceftazidime, meropenem, ciprofloxacina, amikacina y gentamicina. Hemocultivo sin desarrollo. No agrega nuevas lesiones, mantiene lesiones nodulares induradas, que requieren incisión y drenaje en reiteradas oportunidades, obteniéndose el mismo germen en todos los cultivos. Se cambia plan antibiótico a ceftazidime más gentamicina.

A los 7 días egresa de la unidad de cuidados intensivos. Al ingreso a sala se destaca disminución de la motilidad de rodilla izquierda, con edema, calor y dolor a la palpación. Se realiza punción de dicha articulación obteniéndose pus. Se realiza punción articular de ambas rodillas en block quirúrgico obteniéndose líquido claro y punción de metafisis de fémur izquierdo distal y tibia izquierda donde se obtiene sangre de coloración normal. Se aborda a nivel de articulación de rodilla izquierda lateral. Se disecciona por planos hasta llegar a la articulación. Sinovial normal, cartilago articular normal, líquido claro. Se toma muestra para cultivo. Se cierra cápsula dejando lámina de guante y se cierra por planos. En el material extraído de rodilla izquierda se aísla *Pseudomonas aeruginosa* con igual susceptibilidad antimicrobiana. En el resto de los sectores puncionados los cultivos fueron estériles.

El examen otorrinolaringológico muestra otorrea, perforación timpánica de oído izquierdo. Se inicia tratamiento con ciprofloxacina ótica.

Durante internación se realizan estudios para valorar posible inmunodeficiencia. Hemograma: leucocitos 16.500/ul: neutrófilos 22,1% (3.700/ul), linfocitos 70,6%, monocitos 5,6%, basófilos 0,2%, eosinófilos 1,5%; hemoglobina 10g/dl, hematocrito 29,5%, volumen corpuscular medio 84 fl.; plaquetas 417.000. VIH no reactivo. Poblaciones linfocitarias: Glóbulos blancos 8.200/ul, Linfocitos 72%, CD3+ 77%, CD3+/CD4+ 39%, relación CD4+/CD8+ 1.11. Linfocitos B 8%. Natural Killer 15%. Proteinograma electroforético en sangre: Proteínas totales 6 g/dl, Albúmina 3,1 g/dl, α_1 0,2 g/dl, α_2 1,1 g/dl, β 0,8 g/dl, γ 0,8 g/d. Inmunoglobulinas: A 66 mg/dl, G 1030 mg/dl, M 281 mg/dl.

Buena evolución posterior, en apirexia, con buen estado general, mejoría de las lesiones, desaparición de signos fluxivos de rodilla. Secreción serosa a través de lámina de guante las primeras 48 horas del postoperatorio, luego sin gasto; se retira lámina de guante a los 5 días.

Se completan 21 días de antibioticoterapia intravenosa. Se otorga alta a domicilio con ciprofloxacina vía oral hasta completar 6 semanas, con control coordinado en policlínica de infectología, a la cual no concurre, no lográndose controles posteriores en el hospital.

Discusión

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo, ubicuo, raramente patógeno en humanos. Forma parte de la flora normal del tracto gastrointestinal en el 2%-24% de los individuos sanos⁽³⁾. Otros sectores como el aparato respiratorio y la piel de axilas y sector inguinal son colonizados en pacientes hospitalizados por largos períodos⁽¹⁾. A pesar de su gran capacidad colonizadora, ésta es generalmente transitoria, carece de factores de virulencia que ocasionen daño tisular y no es capaz de invadir piel o mucosas sanas. Se trata de un patógeno oportunista, su patogenidad depende fundamentalmente de su capacidad para resistir la fagocitosis⁽¹⁾.

Debido a estas características causa infecciones en pacientes generalmente hospitalizados con factores predisponentes: grandes quemados, fibrosis quística, neutropenia en el contexto de enfermedades hemato-oncológicas, terapia inmunosupresora e inmunodeficiencias ya diagnosticadas^(2,6).

Se han reportado casos poco frecuentes de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* en individuos sin enfermedad previa conocida, a veces fatales. En estos casos se han descrito como factores predisponentes el antecedente de infección viral previa y el tratamiento antibiótico reciente. Las infecciones virales podrían actuar debilitando la barrera mucosa intestinal disminuyendo temporalmente las defensas del huésped. El tratamiento previo con antibióticos podría aumentar la densidad de *Pseudomonas aeruginosa* en el tubo digestivo previamente colonizado^(6,7). En este paciente no existían factores predisponentes previos. En la literatura revisada no se halló asociación entre la vacunación y la infección por este germen.

Al momento de la consulta este niño presentaba lesiones en piel características descritas como ectima gangrenoso. Se trata de una manifestación cutánea poco frecuente de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁷⁾. Históricamente ha sido considerada una lesión patognomónica de esta infección. Su presencia debe hacer sos-

pechar infección por este germen y en consecuencia iniciar una antibioticoterapia empírica adecuada con cobertura para el mismo⁽³⁾. Otros elementos que apoyan la presencia de infección por este germen son: otitis media, fiebre, neumonía, compromiso gastrointestinal, neutropenia, alteraciones en la coagulación⁽⁸⁾.

Actualmente se describen otros gérmenes capaces de producir lesiones muy similares como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Aspergillus spp.* y *Cándida spp.*⁽⁹⁾.

Se trata de lesiones inicialmente maculares, que en 12-24 horas progresan a nódulos indurados, de 5 a 10 mm de diámetro, con posterior ulceración y/o necrosis central, rodeada por un halo eritematoso⁽⁵⁾. Se localizan principalmente en la región perineoglútea (57%) pudiendo también localizarse en extremidades (30%), tronco y cara (12%)⁽⁶⁾. Este paciente presentó inicialmente lesiones maculares y al momento de la consulta las lesiones se encontraban en diferentes estadios evolutivos. Las lesiones traducen la presencia de vasculitis por invasión bacteriana de las capas media y adventicia, con poca o ninguna infiltración leucocitaria. *Pseudomonas aeruginosa* produce factores que inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos, esto podría explicar la escasa infiltración leucocitaria⁽¹⁰⁾. Las lesiones cutáneas se describen tanto en infecciones bacteriémicas (de elevada mortalidad) como no bacteriémicas⁽⁵⁾. Son más frecuentes en pacientes previamente sanos. Se ha comunicado una incidencia de 64% comparada con menos de 5% en inmunocomprometidos. Se requiere cierto grado de inmunocompetencia y un recuento y función normal de neutrófilos para el desarrollo del proceso de inflamación y necrosis que origina este tipo de lesión⁽³⁾.

En la evolución presentó una osteoartritis de rodilla. *Pseudomonas aeruginosa* representa la causa más común de infección osteoarticular luego de punción del pie a través del calzado. Otras infecciones osteoarticulares por *Pseudomonas aeruginosa* son poco frecuentes y generalmente ocurren por diseminación hematógena. Las localizaciones más frecuentes son vértebras, articulaciones esternales, pelvis y sínfisis pubiana⁽¹⁾.

Dado que *Pseudomonas aeruginosa* no es causa habitual de infecciones graves adquiridas en la comunidad en individuos previamente sanos, el plan antibiótico empírico recomendado para pacientes graves cuando no existe clara orientación etiológica no incluye cobertura apropiada para este germen⁽¹¹⁾. De esto surge la importancia del reconocimiento de las lesiones de ectima gangrenoso como patognomónicas de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, permitiendo así adecuar la terapia antibiótica a la susceptibilidad de este germen⁽³⁾.

Pseudomonas aeruginosa adquirida en la comuni-

dad es sensible a los betalactámicos antipseudomonas como ceftazidime, aminoglucósidos, ciprofloxacina y carbapenems. A nivel hospitalario desarrolla con mayor frecuencia resistencia antibiótica, especialmente luego de tratamientos prolongados⁽¹⁾.

Para el tratamiento de estas infecciones se sugiere una terapia antibiótica que combine un betalactámico con acción antipseudomonas más un aminoglucósido, logrando así un efecto sinérgico y disminuyendo la mortalidad de estos pacientes y el desarrollo de resistencia antibiótica^(1,12).

El tratamiento en el caso de infecciones generalizadas y particularmente infecciones osteoarticulares debe ser prolongado, se recomienda mínimo cuatro semanas⁽¹⁾. La evolución de las lesiones de piel es lenta. El tratamiento a su vez debe incluir la incisión y drenaje de los nódulos en forma rutinaria⁽¹³⁾. Es habitual la reiterada obtención de *Pseudomonas aeruginosa* del material drenado a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado⁽⁴⁾, como ocurrió en este paciente. El uso de corticoides locales en las lesiones de piel con necrosis está descrito con el objetivo de promover la cicatrización y minimizar cicatrices posteriores⁽¹³⁾. En este paciente no se realizó.

La presencia de una infección grave por un germen oportunista obliga al clínico a descartar la presencia de una inmunodeficiencia no diagnosticada previamente⁽⁴⁾. En este paciente se descartó dentro de las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas la infección por VIH.

Descartadas las inmunodeficiencias secundarias debe preguntarse si existe una inmunodeficiencia primaria.

Las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que resultan de la afectación de uno o más componentes del sistema inmune: linfocitos T, linfocitos B, fagocitos y complemento⁽¹⁴⁾. Si bien en la búsqueda de estas enfermedades inicialmente se solicitan exámenes de valoración general (hemograma completo, poblaciones linfocitarias, concentración de inmunoglobulinas), la secuencia de estudios debe orientarse en función de los hallazgos luego de una anamnesis que incluya antecedentes familiares, perinatales, patologías previas y un examen físico completo⁽¹⁵⁾. Este paciente no presentaba historia familiar relevante y el examen físico, salvo los hallazgos descritos previamente, era normal. Los exámenes de valoración inicial fueron normales.

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa del huésped contra las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que la infección grave por este germen debe orientar a esta alteración cuantitativa o cualitativa⁽⁶⁾.

Este paciente no tenía una neutropenia. Si bien no contamos con el número de neutrófilos en el hemograma

inicial, en los sucesivos hemogramas éste fue siempre superior a 1.500 elementos/mm³, definido en la práctica como límite inferior de la normalidad, si bien existen curvas en función de la edad⁽¹⁶⁾.

Si la valoración inmunitaria general es normal y no existe neutropenia deben considerarse los trastornos de la función fagocitaria. Se trata de múltiples defectos, que pueden clasificarse según cual sea la función alterada en anomalías de la degranulación, adhesión, y defectos en la actividad microbicida. Se destacan los defectos de la adhesión leucocitaria y la enfermedad granulomatosa crónica^(14,17). En la primera existe una disminución del desplazamiento de los neutrófilos al sitio de acción y una incapacidad de estos de fijarse al endotelio vascular. Se descarta en este paciente por la ausencia de neutrofilia persistente que caracteriza a este trastorno. El diagnóstico definitivo se establece mediante citometría de flujo^(17,18). En la enfermedad granulomatosa crónica existe una alteración en alguno de los componentes del sistema oxidativo del neutrófilo. Como consecuencia éste es incapaz de generar los radicales de oxígeno necesarios para destruir la bacteria una vez fagocitada. El diagnóstico se realiza mediante la prueba del nitroazul de tetrazolo, poco sensible, o mediante la identificación de la oxidación de dihidrorodamina por citometría de flujo, siendo actualmente la técnica gold standard para esta enfermedad^(14,17,18). Al momento de valoración del paciente estas pruebas no estaban disponibles. Desde este año se está realizando la prueba de la dihidrorodamina en el laboratorio de nuestro hospital.

En definitiva, si bien *Pseudomonas aeruginosa* constituye una cusa poco frecuente de sepsis en niños previamente sanos, ésta debe considerarse especialmente ante la presencia de lesiones características de ectima gangrenoso. El inicio temprano de antibioticoterapia adecuada sumado a un tratamiento local contribuyen a la evolución favorable. Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* deben alertar al clínico acerca de una posible inmunodeficiencia no diagnosticada previamente.

Referencias bibliográficas

1. **Brady MT.** *Pseudomonas* and related genera. En: Feigin RD., Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric infectious diseases. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 2009:1651-69.
2. **Huang YC, Lin TY, Wang CH.** Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(11):1049-52.
3. **Yeung CK, Lee KH.** Community acquired fulminant *Pseudomonas* infection of the gastrointestinal tract in previously healthy infants. *J Paediatr Child Health* 1998; 34(6):584-7.
4. **Chusid MJ, Hillmann SM.** Community-acquired *Pseudomonas* sepsis in previously healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(7): 681-4.
5. **Leyva Carmona M, Vázquez López MA, Lendinez Molinos F, Campos Aguilera A, Daza Torres A.** Ectima gangrenoso e hiperploidia en médula ósea. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(6):592-3.
6. **Zomorodi A, Wald ER.** Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(12):1161-4.
7. **Wu CT, Huang JL.** Multiple ecthyma gangrenosum in a healthy infant with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26(10):750-1.
8. **Viola L, Langer A, Pulitanò S, Chiaretti A, Piastra M, Polidori G.** Serious *Pseudomonas aeruginosa* infection in healthy children: case report and review of the literature. *Pediatr Int* 2006; 48(3):330-3.
9. **Mull CC, Scarfone RJ, Conway D.** Ecthyma gangrenosum as a manifestation of *Pseudomonas* sepsis in a previously healthy child. *Ann Emerg Med* 2000; 36(4):383-7.
10. **Fergie JE, Patrick CC, Lott L.** *Pseudomonas aeruginosa* cellulitis and ecthyma gangrenosum in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(7): 496-500.
11. **Bello O, Prego J, de Leonardi D.** Sepsis y shock séptico comunitario. En: Bello O, Sehabiague G, Prego J, de Leonardi. *Pediatría: urgencias y emergencias*. 3era ed. Montevideo: BiblioMédica, 2009: 381-97.
12. **Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with a poor outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 18(3):390-4.
13. **Martín-Ancel A, Borque C, del Castillo F.** *Pseudomonas* sepsis in children without previous medical problems. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(3):258-60.
14. **Oleastro M, Galicchio M, Krasovec S.** Inmunodeficiencias Primarias. *Enfoques* 2001; 2(2):1-12. Disponible en: http://www.alergia.org.ar/profesionales/emc/enfoques_vol2_nro2_2001/enfoq5_1_12_2001.pdf. [Consulta: 20 de mayo de 2012].
15. **Español T, Marco T, Hernández M.** Diagnóstico de las Inmunodeficiencias primarias. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría: inmunología clínica y alergología*. Tomo 7. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003:77-82. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-inmunodeficiencias_primarias.pdf. [Consulta: junio de 2013].
16. **Segel GB, Halterman JS.** Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008; 29(1):12-23.
17. **Boxer LA.** Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev* 2003; 24(2):52-62.
18. **Fleisher TA.** Back to basics: primary immune deficiencies: windows into de immune system. *Pediatr Rev* 2006; 27(10):363-72.

Correspondencia: Lucía Apezteguía. Andrés Gomez 1776/302. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: luapezteguia@yahoo.com