

Presentación de casos

Hospital Docente Pediátrico de Centro Habana

Linfadenitis supurada por BCG. Reporte de un caso

Dra. Isabel Martínez Grau,¹ Dra. Gladys Fuentes Fernández,¹ Dra. Gladys Abreu Suárez,¹ Dra. Débora García Martínez² y Lic. Francis Escalante Pérez¹

Resumen

La infección micobacteriana diseminada después de la vacunación por bacilo Calmette-Guerin (BCG) es un trastorno muy raro que ocurre principalmente en pacientes con inmunodeficiencia. Se describe un caso donde se observó una reacción adversa inducida por la vacunación con BCG expresada por una linfadenitis regional supurada y abscedada, la cual se manifestó en una paciente al mes de nacida. A los 5 meses de nacida presentó fiebre, vómitos y diarreas, y exantema súbito a los 11 meses. El curso clínico y la evaluación inmunológica sugiere una inmunodeficiencia congénita.

Palabras clave: linfadenitis, BCG.

Las infecciones recurrentes o persistentes severas con microorganismos intracelulares, son poco frecuentes en niños sanos de todas las edades, lo que indica que la inmunidad mediada por células esta bien desarrollada como mecanismo de defensa desde el nacimiento.¹ El complejo de factores interactuantes y las células, proporcionan la defensa inespecífica innata inicial y subsecuentemente los mecanismos de defensa adquiridos específicos para la resistencia a la infección.

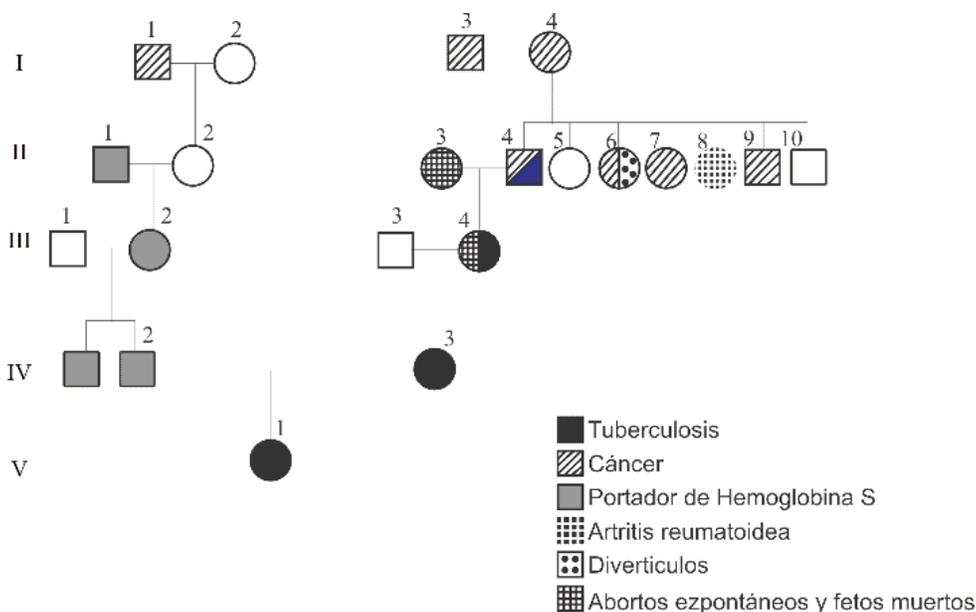
Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria resultan de defectos innatos del sistema inmune; como consecuencia se presentan infecciones recurrentes de severidad variable ocasionadas por protozoos, bacterias, hongos y virus.² Las complicaciones importantes debidas a la vacunación con bacilo Calmette-Guerin (BCG) son muy raras y están asociadas con la presencia de inmunodeficiencia congénita,³ aunque no existe aún una comprensión clara del mecanismo de acción del BCG.

Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencias de influencias genéticas en la resistencia natural a la tuberculosis en humanos.^{4,5} En el presente trabajo se exponen las complicaciones observadas en una lactante después de la vacunación por BCG.

Presentación del caso

Una lactante producto de un embarazo normal fue vacunada al nacer en el miembro superior izquierdo de acuerdo con el programa de vacunación nacional no selectivo por BCG (vacuna BCG, viva, liofilizada, fabricada por BB-NCIPD Ltd, Sofía, Bulgaria; reacción local +).

La historia familiar reveló antecedentes de tuberculosis en el bisabuelo materno, la abuela materna y la madre (fig. 1).



LINEA MATERNA: I.3- cáncer de páncreas, I.4- cáncer de mamas, II.3- abortos espontáneos, II.4- tuberculosis, cáncer del recto, II.6- cáncer de mamas y divertículos, II.7- cáncer de faringe, II.9- cáncer de recto, III.4- tuberculosis (ósea y piel) y feto feto muerto al 5to mes de embarazo, IV.3- tuberculosis (ósea y piel), V.1- tuberculosis ganglionar a partir del 8CG.

Fig. 1. Árbol genealógico del caso reportado.

La lactante después de la vacunación con BCG, al mes de nacida, presentó aumento de volumen con signos inflamatorios de la región axilar y supraclavicular, secreción en la zona de la vacuna y fiebre de 38 °C. Al 5to. día de la fiebre aparecieron adenopatías axilares y supraclaviculares, que se abscedaron y drenaron pus (fig.2). Se realizó exéresis ganglionar con biopsia, y se hizo tratamiento con diferentes antibióticos: penicilina y gentamicina al inicio, y después ceftriaxona asociada con amikacina por mantenerse la fiebre.



Fig. 2. Adenopatías axilares y supraclaviculares abscedadas.

Al 3er. mes se inició la terapia antituberculosa con isoniazida, rifampicina pirazinamida y estreptomicina en 2 dosis e interferón gamma recombinante (suministrado por CIGB) durante 7 meses.

La lactante presentó al 5to. mes vómitos y diarreas, pérdida de peso, y a los 11 meses debutó con un exantema súbito, cuadro clínico dado por fiebre (38,5 °C), diarreas, erupción periumbilicar y parpebral. Al día siguiente cedió la fiebre y brotó *rash* cutáneo por toda la superficie corporal. Al 5to. día del egreso presentó infección respiratoria alta (IRA) con disnea, y a los 2 días vómitos, diarreas y fiebre. Se decide terapia con inmunoglobulina endovenosa (tratamiento actual, suministrada por hemoderivados).

Los hallazgos de laboratorio al comienzo de los síntomas mostraron un ritmo de sedimentación eritrocitaria (RES) de 65 mm/h, Hb de 98g/L y leucocitos $12,5 \times 10^9/L$, con 72 % de PMN y 2 % de gránulos tóxicos. El conteo de plaquetas fue normal, rX de tórax anteroposterior y lateral normal, ultrasonido de hombro y abdomen normal, biopsia ganglionar con cultivo bacteriológico que detectó un estafilococo coagulasa negativa y fue positiva para bacilo ácido alcohol resistente con morfología compatible con BCG 3 x campo; el informe anatomopatológico de fragmento de piel y tejido celular subcutáneo mostró áreas extensas de infiltrado inflamatorio crónico y focal de necrosis supurada. Paniculitis posvacunal.

Las concentraciones séricas de IgG se encontraban bajas a los 6 meses de nacida y normal a los 10 meses. El conteo total de linfocitos fue normal: 3125/mm al mes de nacida, 6426/mm a los 6 meses y 7015/mm a los 10 meses. Los valores de la RA y la RE detectados al mes de nacida se encontraban dentro del rango normal: RA = 38 % (37-56 %) y RE = 58 % (54-72 %). El porcentaje de células CD4+ estaba disminuido a los 6 meses y los porcentajes de células CD2+,CD3+,CD4+ y CD8+ estaban disminuidas a los 10 meses, mientras que el porcentaje de células CD19+ estaba próximo al límite inferior del rango normal.

Discusión

La lactante desarrolló reacciones adversas graves después de la vacunación por BCG. El riesgo de estas complicaciones es muy bajo en individuos inmunocompetentes y depende principalmente de la cepa vacunal empleada, el contenido bacteriano total, la dosis vacunal y la técnica de vacunación.² La vacuna BCG contiene *Micobacterium bovis* vivo atenuado, que no se debe administrar a hospederos inmunoincompetentes. Cuando se realiza la vacunación no selectiva, la incidencia de infección diseminada por BCG puede reflejar la incidencia de inmunodeficiencia combinada severa (SCID).⁶

En un estudio realizado en Suecia se encontró una incidencia mayor de SCID en la población vacunada por BCG que entre todos los infantes nacidos vivos.^{7,8}

El caso reportado es sospechoso de presentar un defecto congénito subyacente de la respuesta inmune. Las manifestaciones clínicas y la evaluación inmunológica sugieren un defecto en la inmunidad mediada por células. La anemia puede deberse a manifestaciones autoinmunes que frecuentemente están presentes en pacientes con deficiencia funcional de células T.⁹ La infante presentó un recuento de los linfocitos de 3125/mm³ al inicio del cuadro clínico, sin linfopenia en las otras determinaciones realizadas, pero existen casos con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) que no desarrollan linfopenia o presentan linfopenia transitoria.¹⁰ Los marcadores celulares CD2+,CD3+,CD4+,CD8+ disminuidos en su sangre periférica corroboran que algunos pacientes con SCID tienen números normales de linfocitos circulantes que no son células T maduras, sino timocitos circulantes tempranos o tardíos.⁸

Muchos reportes plantean que la terapia antituberculosa no tiene efecto en el tratamiento de la infección diseminada por BCG en un hospedero inmunodeficiente.^{11,12} Sin embargo, se han observado infecciones diseminadas por BCG de curso fatal en niños en que no se ha diagnosticado inmunodeficiencia.¹³ Las drogas antituberculosas se suministraron a la lactante tan pronto se presentó la complicación, con posterioridad a la vacunación por BCG.

Recientemente se han reportado pacientes inmunodeficientes que tienen células T que parecen fenotípicamente normales, pero fallan en proliferar o producir citocinas. Se ha descrito un defecto familiar en la expresión del complejo receptor de células T-CD3 (CD3/TCR) de superficie,¹⁴ una inmunodeficiencia caracterizada por defecto en la transducción de la señal desde el CD3/TCR a las vías metabólicas intracelulares¹⁵ y un caso de inmunodeficiencia combinada severa debido a un defecto específico en la producción de IL-2.¹⁶ Las micobacterias, como otros patógenos intracelulares, son más resistentes a la acción intrafagocítica y frecuentemente sobreviven dentro de los macrófagos. La activación de los macrófagos por linfocinas es el mecanismo principal de defensa contra estos microorganismos y su diseminación.¹

Las células T cooperadoras 1 producen IL-2 e IFN gamma que activan a los macrófagos, favoreciendo la muerte intracelular de los patógenos.¹⁷⁻¹⁹ Un defecto en la producción de estas citocinas con las consecuentes alteraciones de la interacción macrófago-linfocito en la respuesta al BCG, puede ser un

mecanismo subyacente de inmunodeficiencia en nuestra paciente.

Otra posible explicación es que el caso descrito, al igual que otros reportados,^{20,21} presentara una susceptibilidad incrementada a la infección micobacteriana debido a un defecto genético heredado de forma recesiva, como se puede apreciar en la fig. 1, donde se observa la historia familiar de tuberculosis en el bisabuelo materno, la abuela materna y la madre. El gen responsable, el gen de proteína del macrófago asociado a la resistencia natural, es expresado en los macrófagos y desempeña un papel clave en la respuesta general del macrófago a la infección.²²

El caso reportado en este estudio retrospectivo puede expresar un defecto congénito de la inmunidad celular. La susceptibilidad genéticamente controlada a las infecciones por micobacterias puede también ser una causa de las reacciones observadas. Sin embargo, la evaluación inmunológica realizada fue incompleta, por lo que no permite arribar a conclusiones definitivas de los mecanismos involucrados en estos defectos.

Agradecimientos

A los doctores *Miriam Sánchez*, *Vianed Marsán* y *Benito Bernal* del Instituto de Hematología e Inmunología, por su valiosa cooperación en la realización de los estudios de inmunidad celular.

Summary

Suppurative lymphadenitis caused by BCG. A case report

The disseminated mycobacterial infection that appears after the BCG vaccination is a very rare disorder that occurs mainly in patients with immunodeficiency. A case is described in which an adverse reaction induced by the BCG vaccine was expressed by suppurative and abscessed regional lymphadenitis that manifested a month after the baby's birth. She had fever, vomits, and diarrreas when she was 5 months old, and exanthema subitum at 11 months. The clinical course and immunological evaluation suggest a congenital immunodeficiency.

Key words: Lymphadenitis, BCG.

Referencias bibliográficas

1. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the pediatrician's office. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:691-714.
2. Rosen FS, Eibl M, Roifman Ch, Fischer A, Volanakis J, Aiuti F, et al. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl.1):1-28.
- 3.

4. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N .Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63:47-59.
5. Stead WW. Genetics and resistance to tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992;116:937-41.
6. Bellamy R, Beyers N, McAdam KP. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8005-9.
7. González B, Moreno S, Burdach R, Valenzuela MT, Henriquez A, Ramos MI, Sorensen RU. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guerin infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr infect Dis J* 1989;8:201-6.
8. Romanus U, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six year of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331:implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:1043-52.
9. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1984;311:300-10.
10. Berthet F, Le Deist F, Duliege AM, Griscelli C, Fischer A. Clinical consequences and treatment of primary immunodeficiency syndromes characterized by functional T and B lymphocyte anomalies(combined immunodeficiency). *Pediatrics* 1994;93:265-70.
11. Buckley RH,Schiff RI,Schiff SE. Human severe combined immunodeficiency: Genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997;130:378-87.
12. Sidevic S. Generalized BCG tuberculosis with fatal course in two sisters. *Acta Paediat Scand* 1972;61:178-84.
13. Passwell J, Katz D, Frank Y, Spierer Z ,Cohen BE, Ziprkowski M. Fatal disseminated BCG infection (an investigation of the immunodeficiency). *Am J Dis Child* 1976;130:433-6.
14. Karup F, Engbaek HC, Hertz H, Vergmann B. Fatal BCG infection in an immunocompetent girl. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:519-23.
15. Alarcón B, Regueiro JR, Arnaiz-Villena A, Terhorst C. Familial defect in the surface expression of the T-cell receptor-CD3 complex. *N Engl J Med* 1988;319:1203-7.
16. Chatila T, Wong R, Young M, Miller R, Terhorst C, Geha RS. An immunodeficiency characterized by defective signal transduction in T lymphocytes. *N Engl J Med* 1989;320:696-702.

- Weinberg K, Parkman R. Severe combined immunodeficiency due to a specific defect in the production of interleukin-2. *N Engl J Med* 1990;322:1718-23.
17. Bellanti JA, Kadlec JV, Escobar-Gutiérrez A. Cytokines and the immuneresponse. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:597-621.
18. Flesch I, Kaufmann S. Mycobacterial growth inhibition by interferon gamma activated bone marrow macrophages and differential susceptibility among strains of mycobacterium tuberculosis. *J Immunol* 1987;138:4408-13.
19. Bonecini-Almeida M, Chitale S, Boutsikakis I, Geng J, Doo H, He S, Ho JL. Induction of in vitro human macrophage anti-mycobacterium tuberculosis activity: requirement for IFN-gamma and primed lymphocytes. *J Immunol* 1998;160:4490-9.
20. Levin M, Newport MJ, D'Souza S, Kalabalikis P, Brown IN, Lenicker HM, et al. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: A human mycobacterial susceptibility gene? *Lancet* 1995;345:79-83.
21. Shane MC H. Susceptibility to tuberculosis-the importance of the pathogen as well as the host. *Clin Exp Immunol* 2003;133:20-1.
22. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros PH. Natural resistance to infection with intracellular parasites: Isolation of a candidate for BCG. *Cell* 1993;73:469-85.

Recibido: 12 de septiembre de 2005. Aprobado: 24 de septiembre de 2005

Dra. *Isabel Martínez Grau*. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹ Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana.

² Hospital Pediátrico Docente "William Soler".