

Reporte de dos casos de linfadenitis supurada causada por bacilo de Calmette-Guerin tratados con interferón gamma recombinante

Report of two cases of suppurated lymphadenitis caused by Bacillus Calmette-Guerin treated with recombinant γ -interferon

Gladys Abreu Suárez,^I Idrian García García,^{II} Gladys Fuentes Fernández,^{III} Thelvia I. Ramos Gómez,^{IV} Isabel Martínez Grau,^V Lidia González Méndez,^{VI} Pedro A. López Saura^{VII}

^IEspecialista de II Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{II}Máster en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana, Servicio de Respiratorio, La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Genética Clínica. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.

^VEspecialista de I Grado en Inmunología. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana, Servicio de Respiratorio, La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.

^{VII}Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Biológicas. Centro de Investigaciones Biológicas, División de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.

RESUMEN

La linfadenitis supurada es una complicación poco frecuente que sigue a la vacunación con bacilo de Calmette-Guerin. Se describen los casos de dos niños con reacciones adversas graves inducidas por esta vacuna, en ambos casos, linfadenitis regional supurada y abscedada, un mes después de nacidos. Después de cursos infructuosos de cirugía y quimioterapia, ambos recibieron interferón gamma recombinante por vía intramuscular, en una dosis inicial de 50 000 UI/kg (máximo: 1 000 000 UI),

diariamente durante las primeras 4 semanas, y se disminuyó luego la frecuencia de administración. Esta citoquina fue bien tolerada, solo se presentaron complicaciones con fiebre, que fueron controladas bien con antipiréticos. El interferón gamma recombinante puede constituir una nueva y efectiva alternativa terapéutica para el tratamiento de la linfadenitis supurada causada por este bacilo.

Palabras clave: Vacuna BCG, linfadenitis, interferón gamma.

ABSTRACT

Suppurative lymphadenitis is a non frequent complication following *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccination. Two paediatric patients with adverse reactions induced by the BCG vaccine are presented, both with suppurative and abscessed regional lymphadenitis, one month after birth. After failed courses of surgery and chemotherapy, they were treated with 50 000 IU/Kg (maximum: 1 000 000 IU) of recombinant interferon (IFN) gamma, intramuscularly, daily during 4 weeks and 3 or 2 tpw afterwards. The first case, a nursing girl with family history of tuberculosis, had a rapid involution of the lesions since the first month of treatment, with drainage ceasing and gradual disappearance of the inflammatory signs. At the end of the 6 months of treatment, residues of the lesions were imperceptible and new adenopathies or relapses were not detected during 4 years of follow up. The second case, a boy without family history of tuberculosis, presented more lesions. The signs of marked improvement were observed in the whole affected region one year after IFN gamma started. Their treatment was extended for almost 2 years, when the scars took the normal skin pigmentation. The cytokine was well tolerated; few febrile events were recorded, well-controlled with antipyretics. We can conclude that IFN gamma could be a new effective therapeutic alternative for the treatment of the suppurated lymphadenitis caused by BCG vaccination.

Keywords: BCG, lymphadenitis, interferon gamma.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la vacuna BCG son reacciones locales, con eritema, ulceración y supuración en el sitio de la vacunación, aunque en ocasiones pueden formarse abscesos. La diseminación regional es menos frecuente y se asocia a linfadenitis axilar, supraclavicular izquierda o ambas. Es casi siempre no supurada y regresa espontáneamente en varias semanas. La linfadenitis supurativa, que algunos consideran una complicación de esta, se caracteriza por fluctuación, eritema y edema de la piel suprayacente, casi siempre seguida por fistulización y drenaje al exterior. Su manejo requiere aspiración o drenaje quirúrgico, con poca respuesta a la quimioterapia.^{1,2} La diseminación del BCG, conocida como BCGitis, es una complicación rara, generalmente asociada a alguna inmunodeficiencia congénita.³

En las infecciones debidas a micobacterias, entre las que se incluye el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), aunque los macrófagos fagocitan los bacilos, estos pueden con frecuencia sobrevivir en el interior de los mismos. En individuos inmunocompetentes, la activación de estos macrófagos por citoquinas evita la proliferación intracelular micobacteriana y su posterior diseminación. Entre estas citoquinas el interferón (IFN) gamma desempeña un papel crucial en este proceso.^{4,5}

Defectos genéticos en esta citoquina o su receptor, pueden resultar en alteraciones de la interacción macrófago-linfocito en respuesta al BCG. Los pacientes con BCG diseminada y otras infecciones, presentan frecuentemente defectos en la producción o la acción del IFN gamma y otras citoquinas.⁶ Estos pacientes pueden obtener beneficios del tratamiento con IFN gamma, según varios reportes.⁷⁻⁹ El IFN gamma recombinante sistémico se ha utilizado con éxito en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil¹⁰ y en adultos con diferentes infecciones por micobacterias.^{11,12} En este trabajo se presentan 2 lactantes con linfadenitis regional supurativa, causada por BCG, tratados satisfactoriamente con IFN gamma humano recombinante.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Ambos lactantes fueron vacunados al nacer, en el miembro superior izquierdo, con un producto liofilizado de BCG bovino, vivo (BB-NCIPD Ltd, Sofía, Bulgaria), como parte del Programa Nacional Expandido de Inmunización.

Caso 1

Lactante femenina producto de un embarazo normal, con historia familiar de tuberculosis en el bisabuelo y abuela maternos, y la madre. Al mes de nacida presentó signos inflamatorios en las regiones axilar y supraclavicular, así como fiebre (38 °C), con aparición posterior de linfadenopatías abscedadas que drenaron pus, conforme con la presencia de bacilos ácido alcohol resistente, con morfología compatible con BCG en biopsia ganglionar, como previamente se describió.¹³

Después de un tratamiento infructuoso con quimioterapia antituberculosa y exéresis quirúrgica, a los 4 meses de edad se inició tratamiento con IFN gamma recombinante (Heberon Gamma $\text{\textcircled{O}}$, Heber Biotec, La Habana, 500 000 UI por bulbo), previo consentimiento informado por escrito de la madre. El IFN gamma se administró intramuscularmente, a 50 000 UI/kg de peso (máximo: 1 000 000 UI), diariamente durante 4 semanas; luego 3 veces por semana durante 3 meses, y finalmente 2 veces por semana, hasta completar 6 meses de tratamiento. El esquema de IFN gamma seleccionado fue el usado en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil.¹⁰ Al mismo tiempo, durante las primeras 2 semanas, se administró un antipirético oral para mitigar el esperado síndrome seudogripal, inducido por IFN.

Después de las primeras 4 semanas de tratamiento, se observó una rápida involución de las lesiones. El drenaje cesó y los signos inflamatorios desaparecieron gradualmente, hasta la completa curación a los 3 meses de tratamiento ([figura 1 A](#)). Las cicatrices tomaron la pigmentación normal de la piel. En la región afectada no se

detectaron nuevas adenopatías o recidivas. A los 6 meses de tratamiento los vestigios de las lesiones eran imperceptibles ([figura 1 B](#)) y el tratamiento se dio por concluido. El IFN gamma fue bien tolerado, solo se presentó una fiebre leve tras las primeras dosis. En 4 años de seguimiento posterior, no ocurrieron recaídas ni nuevos eventos relacionados con la vacunación con BCG. Solo se manifestaron un exantema súbito y un episodio de infección respiratoria superior. El desarrollo pondoestatural de la paciente es considerado como normal.

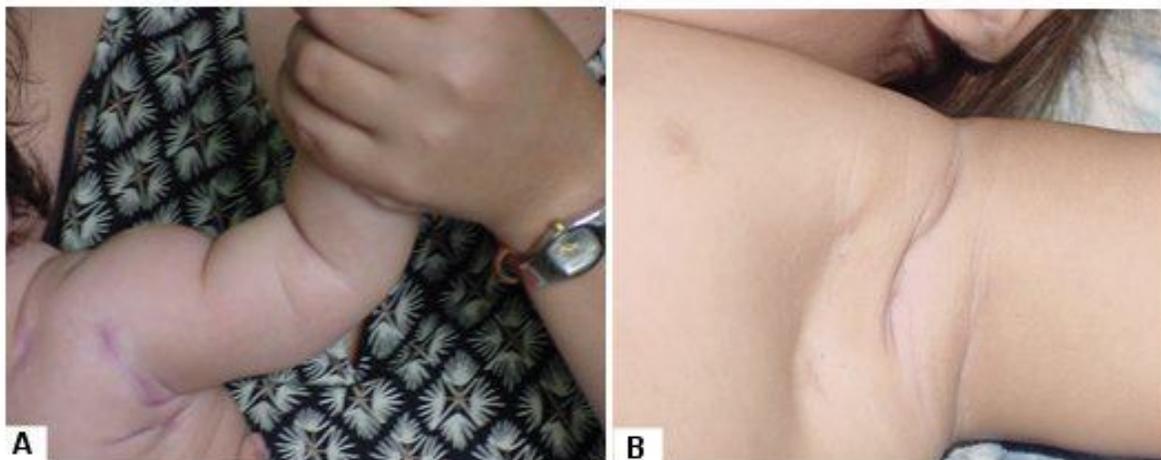


Figura 1. A, Curación completa de las adenopatías axilares y supraclaviculares después de 3 meses de tratamiento con IFN gamma. B, Lesiones imperceptibles después de 6 meses de tratamiento.

Caso 2

Niño sin antecedentes familiares de tuberculosis, que nació a término, con peso corporal normal, en el mes de agosto de 2004, y que 18 días después de ser vacunado con BCG, presentó adenopatías fluctuantes y supurantes en la axila izquierda. Las lesiones supuraron desde los 18 días hasta los 3 meses de edad y empeoraron a pesar del tratamiento con penicilina y cefalosporina. La exéresis del nódulo y la biopsia confirmaron la presencia de adenitis granulomatosa. El paciente recibió terapia con factor de transferencia (Extracto dializable de Leucocitos, Hebertrans, Heber Biotec, La Habana) e isoniazida, durante 4 semanas, sin ningún efecto positivo.

En el mes de enero de 2005, le notaron adenopatías infra y supraclaviculares, con signos flogísticos. La axila izquierda se mantuvo supurando a pesar de la operación previa. La prueba de Mantoux reportó 15 mm. En abril, se observaron adenopatías drenando en axila y región infraclavicular izquierda; también presentaba cicatrices en la región supraclavicular izquierda ([figura 2](#)). Todos los conteos hematológicos se encontraron dentro de rangos normales.



Figura 2. **Antes del tratamiento con IFN gamma.**

Previo consentimiento informado por escrito de los padres, se inició tratamiento con IFN gamma recombinante, como adyuvante a la azitromicina oral (macrólido). El IFN gamma se administró con el esquema antes referido¹⁰, concomitante a medicación antipirética oral. En junio de 2005 (2do. mes de tratamiento), se incrementó la dosis de IFN gamma, de 50 000 UI a 100 000 UI/kg, 3 veces por semana, ya que las lesiones no mejoraban y el tratamiento había sido bien tolerado, dado que el peso corporal aumentó.

En octubre (6to. mes de tratamiento), la adenopatía axilar drenó y debajo apareció una masa de varias adenopatías elásticas de 1,5-2 cm de diámetro. Aunque mejoraron otras lesiones, la respuesta se consideró pobre (al comparar con el caso No. 1), por lo que la frecuencia de IFN gamma se incrementó a 100 000 UI/kg diariamente. En noviembre, el paquete de adenopatías se hizo fluctuante y se suspendió la azitromicina. Se indicó tratamiento con otros fármacos antituberculosos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida; continuó el tratamiento inmunoadyuvante con IFN gamma recombinante. En diciembre de 2005, drenó la masa de adenopatías y en enero de 2006, se desarrolló un trayecto fistuloso sin drenaje.

Después de un año de tratamiento (abril de 2006) todas las lesiones parecían curadas y solo permanecía un pequeño granuloma que no supuraba ([figura 3 A](#)). En este momento, se encontró en la región supraescapular izquierda, una adenopatía pequeña (1 cm de diámetro), no adherida, elástica, sin signos flogísticos. La frecuencia de administración del IFN gamma se redujo a 3 veces por semana, con igual dosis.

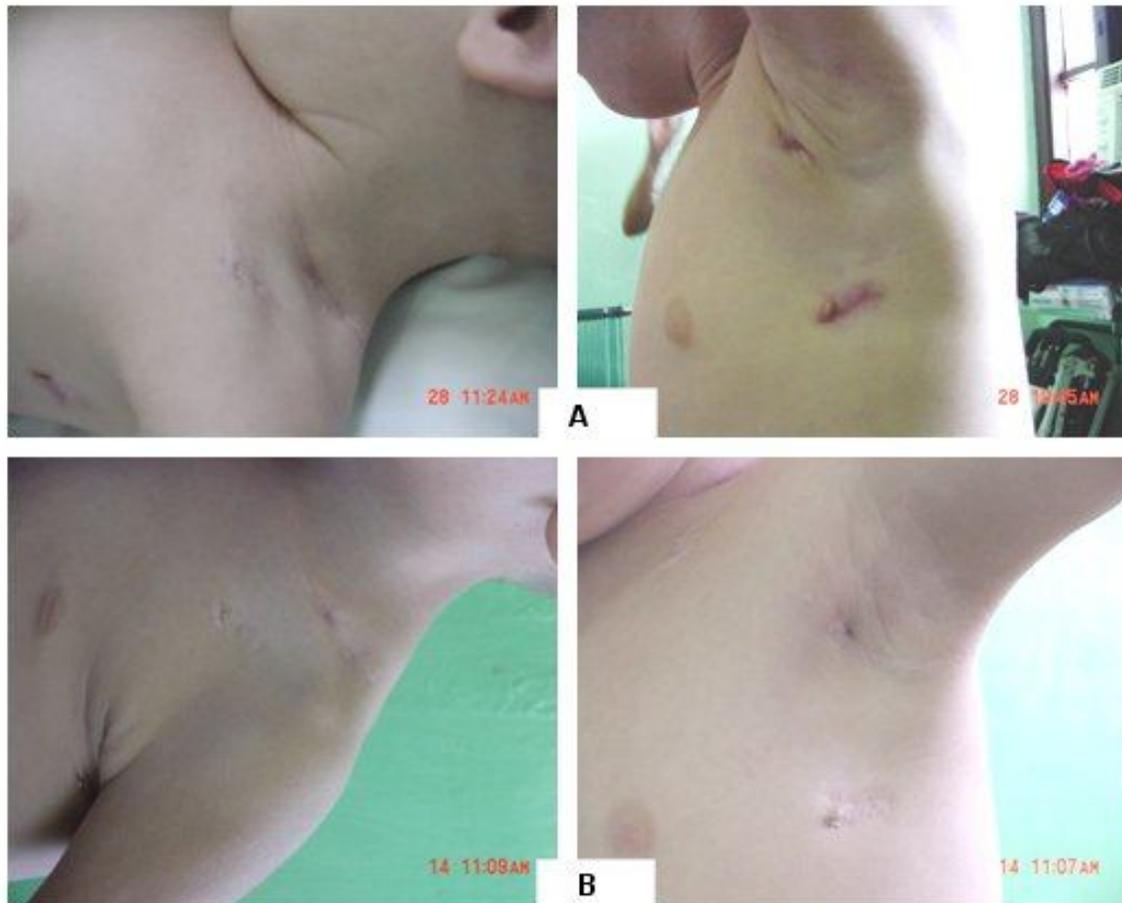


Figura 3. **A, Se observa solo un pequeño granuloma no-supurante, después de un año de tratamiento. B, Todas las lesiones curaron y tomaron la pigmentación de la piel, a los 23 meses de tratamiento.**

En agosto, la adenopatía supraescapular permaneció sin cambios. Los antibióticos se mantuvieron hasta después de un año de tratamiento. Fue posible reducir el IFN gamma a 2 veces por semana, y luego semanalmente, con la misma dosis. La última visita fue en marzo de 2007, cuando las cicatrices tomaron la pigmentación normal de la piel ([figura 3 B](#)). El tratamiento con IFN gamma fue terminado después de casi 2 años. Durante este tiempo, solo ocurrieron pocos episodios febriles, bien controlados con antipiréticos. El niño mantiene un buen estado general, adecuado peso corporal, sin nuevas adenopatías ni visceromegalia. No se detectaron otras infecciones durante o después del tratamiento con IFN gamma.

Se tomaron muestras de sangre periférica de este paciente y de sus padres, para propósitos analíticos. Se estudió mediante citometría de flujo, la presencia o ausencia de la cadena de unión del receptor de IFN gamma (IFN γ R1), para lo que se utilizó un anticuerpo monoclonal anti-IFN γ R1. La expresión de IFN γ R1 se evidenció en el paciente y sus padres (artículo en preparación). Actualmente se realizan otras determinaciones moleculares en este caso y en otros, como parte de un protocolo de investigación aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pediátrico de Centro Habana.

DISCUSIÓN

Los estudios de vigilancia de reacciones adversas al BCG, señalan que la mayoría de estos cuadros de linfadenitis supurada se observan en niños inmunocompetentes, y relacionan estas complicaciones con el tipo de vacuna empleada y la dosis, la carga bacilar en las muestras, la edad al momento de la vacunación, la vía de administración subcutánea en vez de intradérmica cuando el personal no está bien entrenado, lo que favorece las reacciones locales y regionales.¹⁴⁻¹⁷ No obstante, cuando estas reacciones adversas son severas y sobre todo en niños con manifestaciones de diseminación del BCG, deben descartarse defectos de la inmunidad de tipo celular.²

Cuando se vacuna al momento del nacimiento, la diseminación del BCG puede ser la primera manifestación en niños con inmunodeficiencia severa combinada.¹¹ Por ese motivo, esta vacuna está contraindicada en niños con SIDA, aunque el riesgo es bajo en niños nacidos de madres con VIH.¹⁷⁻¹⁸ También se ha reportado en una niña escolar con síndrome de hiperinmunoglobulina E, un raro trastorno inmunológico.¹⁹ De forma más selectiva, se han descrito deficiencias en la producción de interferón gamma, secundaria a un defecto genético recesivo por mutaciones parciales o totales en el receptor de interferón gamma (IFNgR1), que predisponen a infecciones por microorganismos de baja patogenicidad como las micobacterias no tuberculosas y el BCG, además de *Salmonellas* y *Lysteria monocitogenes*, entre otros.

El interferón gamma induce mecanismos de lisis de micobacterias en monocitos, macrófagos y neutrófilos, lo que activa la fagocitosis, estimula la producción de radicales tóxicos de oxígeno, y activa la síntesis de la forma inducible del óxido nítrico. El rol fundamental de estas propiedades del IFN gamma, para las defensas del hospedero, ha sido demostrado en pacientes con defectos en el receptor de IFN gamma o de la IL-12.^{5,8}

Ambos lactantes reportados desarrollaron reacciones adversas severas después de la vacunación por BCG, con pobre respuesta a las medidas habituales, lo que hizo sospechar un defecto en la respuesta inmune celular. El primer caso fue tratado con fármacos antituberculosos tan pronto se presentaron las complicaciones, pero sin respuesta significativa. El segundo caso recibió, simultáneamente, el IFN gamma y la quimioterapia. En ambos casos, solo cuando se adicionó el IFN gamma, la evolución clínica se hizo positiva.

Es posible que este tipo de pacientes presente un fenotipo aparentemente normal, pero pueden fallar en la producción de citoquinas y sus receptores.²⁰ Los defectos genéticos en la expresión del complejo de receptores de células T, pueden conllevar a afectaciones en caminos metabólicos y consecuente inmunodeficiencia.²¹

El primer caso tenía historia familiar de tuberculosis, lo que puede sugerir un trastorno genético recesivo. Sin embargo, el segundo caso no presentó tales antecedentes y en él no se percibió deficiencia de IFNgR1. No obstante, para este caso no pueden descartarse mutaciones parciales o déficit en la producción de IFN gamma? u otras citoquinas o sus receptores, u otras causas, como se reporta.⁴ Se han detectado pacientes con autoanticuerpos anti-IFN gamma, lo que puede incrementar la

susceptibilidad a desarrollar enfermedades causadas por micobacterias en pacientes sin alteraciones genéticas.²²

La severidad del fenotipo clínico e histológico depende del tipo de defecto genético. El diagnóstico y el tratamiento se encuentran influenciados por el defecto genético individual. Aquellos pacientes con deficiencias completas (tipo dominante) del IFN γ R, deben tratarse solamente con antibióticos, ya que el IFN gamma es inefectivo debido a la ausencia del receptor. En caso de deficiencia parcial (tipo recesivo), el IFN gamma puede ser efectivo puesto que uno de los alelos del IFN γ R, forma el receptor.

Aunque se describen casos severos en niños inmunocompetentes, no se puede descartar en estos pacientes un defecto congénito de la inmunidad celular. Por otro lado, con la evolución satisfactoria reportada a partir de la administración exógena del IFN gamma, tampoco se puede descartar un efecto beneficioso en niños inmunocompetentes, dada la importancia de esta citoquina en la respuesta a infecciones micobacterianas. Es necesario llevar a cabo otras evaluaciones inmunológicas para arribar a conclusiones sobre los mecanismos involucrados y las diferencias observadas en la respuesta al IFN gamma, en los casos reportados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a las técnicas Mariela Acevedo Rodríguez y Ketty Cruz Chirino, por la ayuda brindada. Los autores recibieron, libre de pago, el producto (IFN gamma) de Heber Biotec, La Habana, Cuba. El Ministerio de Salud de Cuba brindó las facilidades hospitalarias y la atención médica de los pacientes, incluyendo los procedimientos diagnósticos y el resto de los medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goraya JS, Viridi VS. Treatment of Calmette-Guérin bacillus adenitis: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(6):632-4.
2. Goraya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J.* 2002;78(920):327-9.
3. Nicol M, Eley B, Kibel M, Hussey G. Intradermal BCG vaccination-adverse reactions and their management. *S Afr Med J.* 2002;92(1):39-42.
4. Holland SM. Immunotherapy of mycobacterial infections. *Semin Respir Infect.* 2001;16:47-59.
5. Netea MG, Azam T, Lewis EC, Joosten LA, Wang M, Langenberg D, et al. Mycobacterium tuberculosis induces interleukin-32 production through a caspase-1/IL-18/interferon-gamma-dependent mechanism. *PLoS Med.* 2006;3(8):e277.

6. Guide SV, Holland SM. Host susceptibility factors in mycobacterial infection. Genetics and body morphotype. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16(1):163-86.
7. Hallstrand TS, Ochs HD, Zhu Q, Liles WC. Inhaled IFN-gamma for persistent nontuberculous mycobacterial pulmonary disease due to functional IFN-gamma deficiency. *Eur Respir J.* 2004;24(3):367-70.
8. Remiszewski P, Roszkowska-Sliz B, Winek J, Chappier A, Feinberg J, Langfort R, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* infection in a 20-year-old female with partial recessive IFN-gammaR1 deficiency. *Respiration.* 2006;73(3):375-8.
9. Muszlak M, Chappier A, Barry Harivelo R, Castella C, Cremades F, Goulois E, et al. Multifocal infection due to *Mycobacterium intracellulare*: first case of interferon gamma receptor partial dominant deficiency in tropical French territory. *Arch Pediatr.* 2007;14(3):270-2.
10. Coto C, Varela G, Hernandez V, del Rosario M, López-Saura P. Use of recombinant interferon gamma in pediatric patients with advanced juvenile chronic arthritis. *Biotherapy.* 1998;11(1):15-20.
11. Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Turner ML, Fleisher TA, Strober W, et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1994;330(19):1348-55.
12. Suárez-Méndez R, García-García I, Fernández-Olivera N, Valdés-Quintana M, Milanés-Virelles MT, Carbonell D, et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2004;4:44.
13. Martínez -Grau I, Fuentes-Fernández G, Abreu-Suárez G, García-Martínez D, Escalante-Pérez F. Linfadenitis supurada por BCG. Reporte de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2005;21(2).
14. Grange JM. Complications of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. *Commun Dis Public Health.* 1998;1(2):84-8.
15. Benamar F, Loupi E. Misuse and or overdose of BCG vaccine: evaluation over a 4-year period. *Thérapie.* 2001; 56(6):739-42.
16. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ.* 2001;79(4):337-43.
17. Turnbull FM, McIntyre PB, Achat HM, Wang H, Stapledon R, Gold M, et al. National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis.* 2002;34(4):447-53.
18. Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Punnahitananda S, Praisuwanna P, Ruxrungtham K. Safety and immunogenicity of Bacillus Calmette-Guerin vaccine in children born to HIV-1 infected women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31(3):482-6.

19. Pasic S, Lilic D, Pejnovic N, Vojvodic D, Simic R, Abinun M. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr.* 1998;87(6):702-4.
20. Picard C, Filipe-Santos O, Chaggier A, von Bernuth H, Vogt G, Casanova JL. Genetic predisposition and children infectious disease. *Arch Pediatr.* 2006;13(12):1599-600.
21. Rodríguez-Gallego C, Arnaiz-Villena A, Corell A, Manzanares J, Timon M, Pacheco A, et al. Primary T lymphocyte immunodeficiency associated with a selective impairment of CD2, CD3, CD43 (but not CD28)-mediated signal transduction. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(3):386-91.
22. Patel SY, Ding L, Brown MR, Lantz L, Gay T, Cohen S, et al. Anti-IFN-gamma autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol.* 2005;175(7):4769-76.

Recibido: 29 de enero de 2008.

Aprobado: 16 de abril de 2008.

Gladys Abreu Suárez. Calle Morales s/n, entre Benjumeda y Desague, Centro Habana. La Habana, Cuba. Correo electrónico: josegv@infomed.sld.cu.