

Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin a distancia en un lactante. Presentación de un caso

Distant bacillus Calmette-Guérin disease in an infant. Case report

Dra. María V. Peruffo^a, Dra. Silvia A. Maffia^a, Dra. Gabriela Nainsztein^a, Dra. Celeste Samaruga^a,
Dra. Verónica Salvaneschi^a y Dra. Diana Cabanillas^b

RESUMEN

La vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin es una vacuna atenuada utilizada para prevenir formas graves de tuberculosis. Se aplica a los recién nacidos en países con alta prevalencia de tuberculosis. Pueden presentarse, después de su aplicación, complicaciones a nivel local, como supuración o adenopatías regionales. La enfermedad por diseminación del bacilo es infrecuente y ocurre, por lo general, en pacientes con alteraciones inmunitarias subyacentes.

Se presenta el caso de un niño de 5 meses que ingresó por un cuadro de 2 meses de evolución con detención del aumento de peso y nódulos subcutáneos. Se sospechó enfermedad por diseminación del bacilo y se diagnosticó por la biopsia de las lesiones. Se realizó el tratamiento con tres drogas antituberculosas, y se recuperó clínicamente. Si bien se realizaron estudios inmunológicos, no logró demostrarse ninguna inmunodeficiencia como afección predisponente.

Palabras clave: BCG, inmunodeficiencia congénita, enfermedad BCG, diseminación BCG, BCGitis.

ABSTRACT

The bacillus Calmette-Guérin vaccine is an attenuated vaccine historically used to prevent severe forms of tuberculosis. It is applied to all newborns in countries with high prevalence of tuberculosis. Local complications, such as suppuration or regional adenopathies, may occur after application. Disease due to the spread of the bacillus is infrequent, usually occurring in a patient with an underlying immune alteration.

We present the case of a 5-month-old child who was admitted due to a 2-month evolution with weight loss and subcutaneous nodules. Disease was suspected to be due to bacillus Calmette-Guérin dissemination, being diagnosed by biopsy of the lesions. Treatment was carried out with three antituberculous drugs, evolving towards clinical recovery. Although immunological studies were carried out, no immunodeficiency could be demonstrated as a predisposing condition.

Key words: BCG, disseminated BCG, bacillus Calmette-Guérin disease, congenital immunodeficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e497>

Cómo citar: Peruffo MV, Maffia SA, Nainsztein G, Samaruga C, et al. Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin a distancia en un lactante. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e497-e501.

INTRODUCCIÓN

La vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) está compuesta por una cepa de *Mycobacterium bovis*. Tiene documentada eficacia en prevenir formas diseminadas de la enfermedad (tuberculosis miliar) y la meningitis tuberculosa.¹ Su indicación precisa es en recién nacidos de países con alta prevalencia de tuberculosis.

La incidencia de complicaciones graves posteriores a su aplicación es muy poco frecuente; se estima en 0,19-1,56 por millón de niños vacunados.⁴

Las complicaciones locales y regionales son las más frecuentes y aparecen en menos de 1 : 1000 niños vacunados.⁵ La enfermedad a distancia y diseminada se presenta en pacientes con una alteración inmunitaria subyacente;^{1,2,5} estos niños tienen una elevada tasa de mortalidad, estimada en el 60-80 %.⁵

Se presenta el caso de un lactante de cinco meses con detención del crecimiento, retraso madurativo y nódulos subcutáneos, en el cual se llegó al diagnóstico por la biopsia de las lesiones.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante de sexo masculino de 5 meses derivado por detención del aumento de peso y retraso madurativo. Sin antecedentes perinatólogicos, vacunación completa, serologías maternas negativas del primer trimestre de embarazo.

Ingresó en regular estado general, hiporreactivo, pálido. Presentaba hipotonía global sin sostén cefálico. Peso: 5,100 kg (P < 3); talla: 61 cm (P < 3); perímetro cefálico: 41 cm (P3). Al momento del examen físico, tenía nódulos firmes rojo violáceo de 0,5-1 cm en el cuero cabelludo, en la rodilla izquierda, en la cara

a. Servicio de Terapia Intermedia, Sala 14.

b. Servicio de Inmunología.

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María V. Peruffo: mperuffo2304@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-8-2018

Aceptado: 4-4-2019

anterior de los antebrazos y en el abdomen (Figura 1). Adenomegalia axilar derecha de 4 x 5 cm fluctuante, con coloración en la piel rojo violáceo. Abdomen globoso, hepatomegalia y esplenomegalia hasta la fosa ilíaca izquierda. Debido a estos hallazgos, se plantearon como diagnósticos presuntivos una enfermedad oncohematológica, la diseminación del BCG y una infección congénita.

Fue evaluado por varios servicios. Dermatología tomó una biopsia de las lesiones. Infectología solicitó muestras para infecciones congénitas, bartonelosis, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr (VEB) (Tabla 1). Inmunología remitió muestras para poblaciones linfocitarias y dosaje de inmunoglobulinas (Tabla 2). Se solicitó una ecografía abdominal: hepatomegalia difusa, esplenomegalia heterogénea de 8 cm con

TABLA 1. Datos bioquímicos y serológicos al momento del ingreso

Análisis de laboratorio al ingresar		Serologías	
Hemoglobina-Hcto	8,3 g/dl-30 %	Hepatitis B, HBs-Ag	No reactivo
Leucocitos	22400/mm ³	Hepatitis B, anti-HBc	No reactivo
Plaquetas	305000/mm ³	Hepatitis C, anti-HVC	No reactivo
ERS	85 mm/1 h	Anticuerpos IgM e IgG, toxoplasmosis	No reactivo
Proteína C reactiva	13,7 mg/l	VDRL	No reactivo
Creatinina	0,39 mg/dl	Anticuerpos IgM e IgG, <i>Bartonella henselae</i>	Negativo
Urea	0,14 g/l	Anticuerpos IgM e IgG, <i>Bartonella quintana</i>	Negativo
Proteínas totales	80,6 g/l	Anticuerpos IgM, VCA de Epstein-Barr	Negativo
Albumina	40,8 g/l	Anticuerpos IgG, VCA de Epstein-Barr	Positivo
Amilasa	10 UI/l	VIH Ag/ Ab	No reactivo
LDH	920 UI/l	IgM, citomegalovirus	No reactivo
TGO	47 UI/l	IgG, citomegalovirus	Reactivo
TGP	16 UI/l	Citomegalovirus por PCR <i>real time</i>	No detectable

Hcto: hematocrito; HBs-Ag: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B; HVC: virus de la hepatitis C; ERS: tasa de sedimentación eritrocítica; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; VDRL: prueba serológica para la sífilis; VCA: antígeno de la cápsida viral; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LDH: lactato deshidrogenasa; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; VIH Ag/ Ab: virus de la inmunodeficiencia humana, antígeno/ anticuerpos.

FIGURA 1. Adenopatía axilar y nódulos rojo violáceo subcutáneos



imágenes ecogénicas puntiformes.

Informe de la biopsia de la piel: focos de infiltración granulomatosa, células gigantes de tipo Langerhans y centro necrótico (Figura 2).

Fue evaluado por Neumonología, quienes sospecharon enfermedad por BCG diseminada e indicaron un tratamiento con tres drogas: rifampicina, isoniacida y etambutol. Recibió también pirazinamida hasta que se excluyó la tuberculosis como diagnóstico (evaluación del foco familiar). Se remitió la biopsia de la piel para el cultivo.

Durante el tercer día de internación, el niño presentó taquicardia, presencia de tercer ruido y pulsos distales no palpables. Se diagnosticó, por

ecocardiograma, un compromiso miocárdico e insuficiencia mitral: se indicó la restricción hídrica y furosemida. Evolucionó favorablemente, y se rotó la medicación a espironolactona y enalapril.

Debido al compromiso miocárdico, se solicitó una evaluación para descartar enfermedades de depósito (mucopolisacaridosis, enfermedad por depósito lisosomal). Se recibieron informes de serologías negativas (Tabla 1).

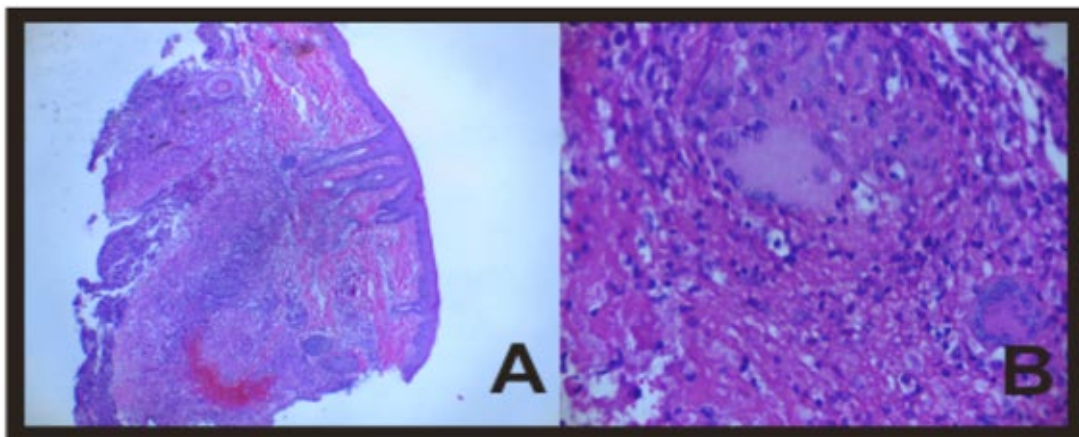
Los estudios inmunológicos arrojaron los siguientes resultados: poblaciones linfocitarias normales, dosaje de inmunoglobulinas aumentado para la edad, test para enfermedad granulomatosa crónica (dihidrorodamina) negativo. Vía interleuquina 12/interferón gamma

TABLA 2. Estudios inmunológicos

Dosaje de inmunoglobulinas	Paciente	Valores de referencia
IgM	2,060 g/l	0,57-0,83 g/l
IgG	18,5 g/l	2,92-8,94 g/l
IgA	1,49 g/l	0,22-0,68 g/l
IgE	4,15 UI/ml	0,0-15,00 UI/ml
Poblaciones linfocitarias		
CD3 + (linfocito T)	70 %, normal para la edad	
CD19 + (linfocito B)	24 %, normal para la edad	
CD16, CD56 + (linfocito NK)	5 %, normal para la edad	
CD3 + CD4 + CD45RA + (linfocito naive)	90 %, normal para la edad	
CD3 + CD4 + CD45RO + (linfocito memoria)	9 %, normal para la edad	
Test de dihidrorodamina		
Vía IL-12/INF- γ	Normal	
Receptor INF- γ	Comparable a control normal	
Receptor de IL-12	Comparable a control normal	
Actividad de la vía IL-12/INF-γ		
Fosforilación de STAT1	Comparable a control normal	
Fosforilación de STAT4	Comparable a control normal	

IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgE: inmunoglobulina E; IL-12/INF- γ : interleuquina 12/interferón gamma.

FIGURA 2. Biopsia de la piel, tinción con hematoxilina eosina



A (4X): corte en el que se observa la epidermis, infiltrado inflamatorio y células gigantes multinucleadas.
B: corte ampliado (40X) de la célula gigante multinucleada del granuloma.

(IL-12/INF- γ) con evaluación de receptores de superficie linfocitarios y la actividad: normales.

A los 20 días, presentaba recuperación del peso y mejoría en las pautas madurativas. Se otorgó el egreso medicado con isoniacida, rifampicina y etambutol para completar el tratamiento por 10 meses.

Se recibió el informe, dos semanas después del egreso, del cultivo de la biopsia de la piel: *Mycobacterium bovis* sensible a isoniacida y rifampicina.

DISCUSIÓN

La vacuna BCG es una vacuna de germen vivo atenuado que contiene una cepa de *Mycobacterium bovis*.¹ Desarrollada en 1920, es, en la actualidad, la única vacuna antituberculosa disponible. Tiene demostrada eficacia en prevenir formas diseminadas de la enfermedad y meningitis tuberculosa.^{2,3} No es útil para limitar la transmisión. Son poco frecuentes las complicaciones luego de haberla aplicado; en su mayoría, son reacciones locales, que se estima que aparecen en 1 : 1000 niños vacunados. Las complicaciones a distancia o graves se estiman en 0,19-1,56 : 1 000 000 de niños vacunados.⁴ Se aplica en países con alta tasa de tuberculosis a los recién nacidos.^{1,3}

Talbot, en 1987, describió las complicaciones de la vacunación del BCG:

- Enfermedad local: compromiso del sitio de aplicación, absceso local, ulceración.
- Enfermedad regional: compromiso de los ganglios linfáticos cercanos al sitio de inoculación, adenitis y fístula.
- Enfermedad a distancia: afección local más afectación de un sitio lejano (aparato respiratorio, hueso, vía urinaria, líquido cefalorraquídeo o lesiones cutáneas distantes).
- Enfermedad diseminada: compromiso de más de un sitio remoto, hemocultivos positivos o cultivo del germen en la médula ósea.

La complicación más frecuente es la adenopatía regional, que puede ser supurada. También se han presentado úlceras y abscesos, en general, debidos a una técnica de aplicación inadecuada. La administración subcutánea en vez de intradérmica también puede generar abscesos.^{2,3} Se han notificado casos de osteítis asociados a determinados lotes de la vacuna.²

Las complicaciones locales son benignas y autolimitadas, y se resuelven en cuatro-seis meses.⁴ El uso de antibióticos tanto locales como por vía oral no ha demostrado eficacia.⁴

En pacientes con una adenopatía abscedada fluctuante, la aspiración y drenaje ha probado cierto beneficio en la resolución de la lesión.⁴

La enfermedad a distancia y diseminada por BCG ocurre en uno-tres niños por cada millón de vacunas aplicadas y se asocia, habitualmente, con una inmunodeficiencia subyacente.³⁻⁵ Los pacientes presentan compromiso del estado general, fiebre, decaimiento, falla de crecimiento, hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones cutáneas.⁶

El examen histológico de las lesiones cutáneas confirma la presencia de infección diseminada y puede dar una pista del estado inmunológico del paciente. En el paciente inmunocompetente, hay granulomas circunscritos, diferenciados, con células epitelioides y gigantes multinucleadas que contienen escasos bacilos ácido-alcohol resistentes, rodeados por linfocitos, fibrosis y, en ocasiones, con necrosis caseosa central. En inmunocomprometidos, las lesiones, por lo general, consisten en granulomas mal definidos y pobremente diferenciados más histiocitos rodeados de bacilos.^{6,7}

En el inicio, la enfermedad diseminada por BCG era exclusiva de niños con inmunodeficiencias congénitas, como la inmunodeficiencia combinada grave, pero, en el último tiempo, se ha visto un aumento de casos a expensas de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{8,9} Estos niños tienen mayor riesgo de enfermedad por diseminación del BCG y elevada mortalidad.⁸ La edad media de presentación de la enfermedad por BCG diseminada es de 2,4 meses para niños con inmunodeficiencia primaria y de 8,5 meses para niños con VIH. En los niños en los que se detecta infección por VIH, la terapia antirretroviral agresiva ha demostrado mejorar la sobrevida para quienes padecen enfermedad por diseminación del BCG.⁸ En estos pacientes, al tratar la enfermedad viral, se ha visto una reacción sistémica relacionada con la reconstitución de la inmunidad, denominada BCG IRIS (por las siglas en inglés de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune), que se presenta con fiebre y una lesión por diseminación del BCG localizada.⁸

Algunos pacientes con estudios inmunitarios inicialmente normales presentan una susceptibilidad aumentada a las infecciones micobacterianas. En estos niños, la activación normal del linfocito T colaborador, con la consiguiente activación de la vía de IL-12/

INF- γ , se encuentra alterada. No responden a la vacuna y no logran controlar la infección.^{1,10} Este síndrome se denomina susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (SMEM; *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD*). Su investigación ha llevado a la identificación de defectos en el eje IL-12/IFN- γ , y se han identificado, hasta hoy, varias mutaciones genéticas.^{9,10} Uno de los defectos más frecuentes es la alteración del receptor B1 de la IL-12, que produce la falta de respuesta del linfocito para convertirse en linfocito colaborador.³ Estas alteraciones en los receptores y la vía de la IL-12 pueden ser parciales, lo que genera un amplio espectro de cuadros clínicos.¹

El tratamiento de los niños con diseminación del BCG es prolongado. Se inicia con un esquema con tres o cuatro drogas por dos meses y luego tratamiento con dos drogas hasta completar el mínimo de nueve meses. Los esquemas iniciales contienen isoniacida, rifampicina, etambutol u ofloxacina, y se puede adicionar pirazinamida si aún no se excluyó la tuberculosis.^{8,11} En el tratamiento de niños con VIH, es muy importante el control de la enfermedad de base.^{1,8,11}

CONCLUSIÓN

La enfermedad por BCG diseminada es una infrecuente complicación de la vacuna del BCG. Por lo general, se produce en pacientes con inmunodeficiencias, que fueron vacunados sin diagnóstico previo. Es una patología que obliga al estudio de la inmunidad del paciente, como así también un tratamiento enérgico, debido a su alta mortalidad. Se ha visto, recientemente, un aumento en su aparición relacionado con el VIH, lo que hace necesario reforzar estrategias para detectar a las madres infectadas.

En nuestro caso, el niño respondió de modo adecuado a la terapia con tres drogas antituberculosas, y no pudo probarse que presentara una alteración inmunitaria predisponente. ■

REFERENCIAS

1. Strickler A, Pérez A, Risco M, Gallo S. Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y deficiencia del receptor B-1 de interleuquina 12: Experiencia clínica de dos casos en una familia y un caso aislado. *Rev Chil Infectol*. 2014; 31(4):444-51.
2. Díaz Domínguez DY, Rodríguez López LA, Orraca Castillo O. Becegefitis : presentación de un caso. *Rev Ciencias Médicas*. 2014; 18(4):721-6.
3. Strickler PA, Boza CML, González MB, Márquez MG, et al. Infección diseminada por BCG en la Región de Los Lagos, Chile: Reporte de cinco casos clínicos. *Rev Chil Enf Respir*. 2009; 25:29-38.
4. Cuello-García C, Pérez-Gaxiola G, Jiménez Gutiérrez C. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1):CD008300.
5. Indumathi CK, Kowtal PM, Poornima RN, Lewin S. Clinical profile and outcome of clinical BCG disease in infants. *Indian Pediatr*. 2014; 51(9):730-2.
6. Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, et al. Disseminated BCG Infection in Severe Combined Immunodeficiency. *Acta Derm Venereol*. 2011; 92(2):158-9.
7. Huang LH, Shyur SD, Weng JD, Shin-Chi. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease as the initial presentation of X-linked severe combined immunodeficiency--a case report. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005; 23(4):221-6.
8. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, et al. Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4):548-58.
9. Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, et al. Disseminated bacillus calmette-guerin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr*. 2008; 54(6):413-6.
10. Sarrafzadeh SA, Mahloojirad M, Nourizadeh M, Casanova JL, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease due to IL-12R β 1 deficiency in three Iranian children. *Iran J Public Health*. 2016; 45(3):370-5.
11. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6):1139-46.