

Adenitis Post-BCG en niños con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Arelis Lleras de Torres, Hector Villalobos, Reyes Alirio Torres, Cecilia Bernardoni, Carlos Torres.

Fundación INNOCENS, Departamento de Pediatría y Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Maracaibo. Universidad del Zulia. torresal@cantv.net

Resumen:

Se describen las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de cinco casos de linfadenitis post-vacunación BCG en niños VIH positivos (tres hembras y dos varones) detectados en la consulta de VIH/SIDA Departamento Pediátrico del Hospital Universitario de Maracaibo, en edades comprendidas entre 5 y 23 meses. Todos adquirieron el VIH por transmisión vertical, eran sintomáticos (categorías A, B y C), recibieron la vacuna BCG de recién nacidos y tenían triterapia antirretroviral. La adenitis abscedada se localizó en región axilar ipsilateral al sitio de vacunación, uno de los casos presentó además adenitis supraclavicular. Tres de los casos tenían cargas virales mayores de 500.000 copias y los restantes 380.000 y 10.000. A todos los pacientes se les realizó cultivo de la secreción, identificándose *Mycobacterium bovis* en dos de ellos y en otros dos se identificó histológicamente por biopsia la presencia de un granuloma tuberculoide. Todos los casos recibieron tratamiento con claritromicina y en dos además se realizó extirpación. Todo niño VIH positivo sintomático con carga viral elevada tiene riesgo de presentar complicaciones post BCG, por lo cual, se recomienda no aplicar la vacuna BCG al recién nacido producto de madre VIH positivo.

Palabras clave: Adenitis, BCG, SIDA

Abstract:

This paper describes the clinical, epidemiological and therapeutic characteristics of five post BCG vaccination adenitis cases in HIV positive children (three females and two males) detected at the HIV/AIDS outpatient clinic of the Department of Pediatrics of the University Hospital in Maracaibo, with ages between 5 and 23 months. They all acquired HIV by vertical transmission, they were asymptomatic (categories A, B, and C), they were given newborn BCG vaccine, and they were receiving antiretroviral three therapy. The abscessed adenitis was located at the axillary region ipsilateral to the vaccination site; one of the cases also presented supraclavicular adenitis. Three of the cases had viral loads greater than 500,000 copies and the others 380,000 and 10,000. Culture of the secretion was done to all the patients and *Mycobacterium bovis* was identified in two of them, in other two the presence of a tuberculoid granuloma was identified histologically through a biopsy. All cases received treatment with clarithromycin and in two a surgical excision was also done. All HIV positive children with high viral loads have the risk of presenting post BCG complications; therefore it is recommended to not apply BCG vaccine to newborns from HIV positive mothers.

Key words: adenitis, BCG, AIDS

Introducción

Las infecciones por Micobacterias juegan un papel importante en la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH/SIDA) desde el inicio de la epidemia en los años 80. La Organización mundial de la salud (OMS) estima que 1.7 billones de habitantes están infectados con *Mycobacterium tuberculosis*, de los cuales 8 millones desarrollan enfermedad activa y 3 millones mueren anualmente.^(1,2,3)

La alta prevalencia de infección por *M. tuberculosis* en países en desarrollo donde existe una endemidad creciente de VIH ha resultado en un incremento de la enfermedad. En África entre un 20-67% de los pacientes con Tuberculosis están coinfectados con el VIH.⁽²⁾

La vacuna juega un papel primordial en la prevención de esta enfermedad; está preparada en liofilizado con bacterias vivas de una cepa de *Mycobacterium bovis*

atenuada por Calmette Guérin en el Instituto Pasteur en Francia (BCG).⁽⁴⁾ Se utilizó por primera vez en 1921 por Weil Halle y desde entonces se han aplicado más de 3 billones de dosis, incorporándose al programa de Inmunización de la OMS en 1974.^(5,6,7)

En Venezuela se dispone de una vacuna BCG liofilizada de alta calidad y seguridad cepa H37RV-Copenhague, preparada según las normas de la OMS. La cobertura de la vacuna para 1999 fue de 94%.⁽⁸⁾

La eficacia protectora de la vacuna se muestra en estudios de casos controles en recién nacidos y menores de un año, en los cuales se observa una reducción significativa del riesgo de meningitis tuberculosa y diseminada (miliar) lo cual representa una protección de 70-80%.⁽⁹⁾

Aunque relativamente segura, la inmunización con BCG puede estar asociada a efectos adversos en 1-2% de los casos.^(8,10) En 1984 Lotte y colaboradores clasificaron las complicaciones en tres categorías: enfermedad regional, extra-regional y diseminada (Tabla 1), basándose en información clínica, bacteriológica, histológica y biológica.⁽¹¹⁾

Los reportes de adenitis post BCG varían ampliamente, las reacciones adversas locales se presentan con una frecuencia de 0-17.6%, mientras que la enfermedad diseminada es poco frecuente, siendo reportada de 0.19-1.56 casos por millón de niños vacunados, generalmente asociada a inmunodeficiencia severa.^(11,12)

Las reacciones esperadas posteriores a la vacunación incluyen adenopatía cervical o axilar hasta en 10% de los casos, e induración o formación de pústula en el sitio de aplicación, estas lesiones pueden persistir hasta por 3 meses.

Las implicaciones que tiene la infección VIH/SIDA son de particular preocupación en relación a la seguridad de la vacuna BCG. La OMS recomienda que todo niño infectado reciba la vacuna al nacer excepto aquellos sintomáticos, sin embargo la falta de una prueba antenatal accesible y de síntomas neonatales hace que el diagnóstico temprano de VIH transmitido verticalmente sea difícil. Varios reportes describen complicaciones de la vacunación BCG en niños con infección VIH, sintomáticos y asintomáticos, no obstante, el riesgo de desarrollar efectos adversos post-vacunación BCG permanece pobremente caracterizado.^(6,13,14)

Objetivos

Describir las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de cinco casos de linfadenitis post-BCG en niños VIH positivos.

Materiales y Métodos

Durante el período 1997-2004 se registran en la consulta de VIH/SIDA del Departamento Pediátrico del Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, cinco casos de linfadenitis post vacunación BCG. Se revisan las historias clínicas recolectándose la siguiente información: sexo, edad, vacuna BCG, edad de diagnóstico de la infección VIH, tipo de transmisión, clasificación clínica, carga viral, terapia antirretroviral, características clínicas de la enfermedad por BCG, cultivo de micobacterias, biopsia, tratamiento y tiempo de resolución.

Para la clasificación clínica de las complicaciones post-vacunación BCG se hace una adaptación del esquema propuesto por Lotte y col 11 (Tabla 1)

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA VACUNACIÓN POR BACILO CALMETTE GUÉRIN (BCG)	
CATEGORÍA DE LA ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN
REGIONAL	Úlcera persistente, absceso, fístula o linfadenopatía limitada a la región de inoculación
EXTRAREGIONAL LOCALIZADA	Infección de un solo sitio anatómico como absceso cutáneo, osteitis fuera de la región de inoculación
DISEMINADA	Si reúne las tres condiciones siguientes: a) Identificación de BCG por cultivo o demostración histopatológica b) Infección en dos o más sitios anatómicos c) Síndrome sistémico

Fuente: Lotte A, Hockert O, Poisson N, et al. Bull. Int. Union. Tuberc. 1988; 63: 47-59

La clasificación de la enfermedad VIH se realiza siguiendo las pautas dictadas por el Centro de Control de Infecciones de Atlanta (CDC).⁽¹⁵⁾

Para el cultivo de Micobacterias la muestra es colectada asépticamente y enviada al laboratorio en forma de aspirado en tubo estéril o tejido tomado por biopsia. El método de aislamiento e identificación de Micobacterias se realiza siguiendo los esquemas convencionales.⁽¹⁶⁾

Resultados y Discusión

De los 85 niños atendidos en la consulta VIH/SIDA del Departamento Pediátrico durante el periodo estudiado se registran 5 casos de adenitis post-vacunación BCG en niños VIH positivos, representando un 5.8%, porcentaje mas bajo que el descrito por otros autores que han detectado complicación post-BCG hasta en un 10%.⁽⁶⁾

Las características clínico-terapéuticas se describen en las Tablas 2 y 3. Tres de los pacientes son de sexo femenino

y dos masculino. Todos recibieron la vacuna BCG de recién nacidos; la aparición de la adenitis se inició en cuatro de ellos entre los 5 y 7 meses, mientras que uno lo hace a los 23 meses, coincidiendo con inmunosupresión severa. En todos los pacientes el diagnóstico de infección VIH se realiza 1 a 2 meses antes de presentar la adenitis, todos adquirieron la infección VIH por transmisión vertical y al momento del diagnóstico se encuentran sintomáticos ubicándose en las categorías clínicas A, B y C según la clasificación del CDC. Tres de ellos muestran cargas virales mayores de 500.000 copias, esto se correlaciona con la teoría de que los niños que adquieren la infección por transmisión vertical y progresan rápidamente a sintomáticos, tienen mayor riesgo de presentar complicaciones con la vacuna BCG, aunque este grupo no puede ser identificado al nacer. A todos, una vez diagnosticada la infección VIH, se les inicia la triple terapia antirretroviral altamente activa según las pautas de uso de antirretrovirales en niños.^(17,18)

Todos los casos mostraron adenitis abscedada en región axilar ipsilateral al sitio de vacunación, uno además presentó adenitis supraclavicular, en tres de ellos se presentó perforación espontánea y drenaje de secreción purulenta ubicándose en la Categoría 2 de Lotte como infección extra-regional localizada. (Fotos 1-4)

El estudio bacteriológico permitió el aislamiento e identificación de *M. bovis* en 2 de los casos. Todos los pacientes fueron cultivados y en 2 de ellos, el estudio histopatológico reporta la presencia de un granuloma tuberculoide, coincidiendo los resultados con varios estudios donde no siempre puede ser confirmado el diagnóstico por bacteriología o histológicamente.⁽¹⁷⁾ Según Talbot y col.⁽¹⁴⁾ la sospecha de infección por BCG está basada en la historia clínica (especialmente la relación temporal entre la vacuna y enfermedad) o la presencia de enfermedad en la región de la vacunación, esto unido a las características bioquímicas de crecimiento pueden fuertemente sugerir enfermedad por BCG, sin embargo, solo cuatro métodos permiten el diagnóstico definitivo: fagotipaje, análisis de polimorfismo por enzimas de restricción, cromatografía líquida y reacción en cadena de polimerasa.^(14,16)

CASO	EDAD INICIO E-BCG (MESES)	SEXO	EDAD INICIO VIH (MESES)	CLASIF	TRANSMISIÓN	CARGA VIRAL Copias/L	TRITE-RAPIA
A	6	F	5	A	VERTICAL	10.000	TAR
B	6	M	7	B	VERTICAL	380.000	TAR
C	5	F	3	B	VERTICAL	>500.000	TAR
D	7	M	6	B	VERTICAL	>500.000	TAR
E	23	F	21	C	VERTICAL	>500.000	TAR

Leyenda: E-BCG: Enfermedad por BCG; TAR: Terapia altamente efectiva

Todos los pacientes recibieron tratamiento con claritromicina, siendo este uno de los macrólidos que presenta mayor actividad in vitro contra cepas de Micobacterias no tuberculosas.^(2,19,20) Dos de los pacientes ameritaron extirpación quirúrgica, recibiendo uno de ellos previamente la combinación de isoniazida-rifampicina durante 1 mes sin lograr mejoría. La terapia se mantuvo entre 4-10 meses hasta la resolución de los síntomas.

Todos los pacientes estaban iniciando la terapia antirretroviral lo que ayuda a restaurar la inmunidad celular, pudiendo interpretarse la adenitis post BCG como un Síndrome de Reconstitución Inmune al elevarse el conteo de células CD^(4,6,21)

El tratamiento de la linfadenitis es controvertido, algunos autores recomiendan tratamiento quirúrgico principalmente aquellas lesiones únicas y con diámetro mayor de 3 cm,⁽¹⁹⁾ otros como Goraya y col.⁽²²⁾ realizaron un metanálisis evaluando el efecto de la terapia con isoniazida-rifampicina y eritromicina concluyendo que ninguno de los esquemas logró reducir los tiempos de supuración. Xaez-Llorens⁽²³⁾ sugiere dejar evolucionar sin terapia, similar a lo practicado en niños VIH negativos, teniendo en cuenta que estos lactantes pueden presentar cifras adecuadas de CD4 como para responder y no diseminar la infección.

Conclusiones y Recomendaciones

- Todo niño VIH positivo sintomático con carga viral elevada tiene riesgo de presentar complicaciones post-vacunación BCG.
- Existen varios esquemas terapéuticos para los cuadros de linfadenitis, con resultados controversiales
- No aplicar la vacuna en recién nacidos producto de madres con infección VIH para evitar complicaciones localizadas y la enfermedad diseminada.
- Mantener estudios de vigilancia de las complicaciones de la BCG y estudio de casos controles
- Considerar el desarrollo de nuevas vacunas más seguras para el paciente inmunosuprimido.

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 5 NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIH Y POR BCG. ENFERMEDAD POR BACILOS CALMETTE-GUÉRIN

CASO	CLÍNICA	CLASIF.	CULTIVO / BIOPSIA	TRATAM.	CURA (MESES)
A	Adenitis axilar abscedada ipsilateral al sitio de vacunación	Extra-regional localizada	BK de secreción Negativo	Claritromicina	5
B	Adenitis axilar abscedada ipsilateral con perforación y drenaje	Extra-regional localizada	BK de secreción Negativo. Histología: granulomas ricos en macrófagos y linfocitos en áreas de necrosis	Isoniazida Rifampicina Exéresis Claritromicina	7
C	Adenitis axilar ipsilateral al sitio de vacunación	Extra-regional localizada	BK de secreción Negativo. Histología: granulomas ricos en macrófagos, linfocitos y células gigantes	Claritromicina Exéresis	10
D	Adenitis axilar abscedada ipsilateral con perforación y drenaje	Extra-regional localizada	BK de secreción Positivo <i>M.bovis</i>	Claritromicina	4
E	Adenitis axilar abscedada ipsilateral con perforación y drenaje	Extra-regional localizada	BK de secreción Positivo <i>M.bovis</i>	Claritromicina	5



FOTO 1. CASO B



FOTO 2. CASO C



FOTO 3. CASO D



FOTO 4. CASO E

Referencias Bibliográficas

1. Archibald LK, Kazembe PN, Nwanyanwu, O, et al.- Epidemiology of bloodstream infections in a Bacilli Calmette-Guerin-vaccinated pediatric population in Malawi. *J. Infect. Dis*, 2003, 188: 2002-2008
2. Chaisson, MD. Mycobacterium infections and HIV. *Current Opinion Infect Dis* 1993; 6: 237-243.
3. Friedland, J. S.; Tuberculosis IN: Armstrong D, Cohen J. *Infectious Diseases*. Second Ed. Vol I. Mosby Editors, Philadelphia 2000: 2:30-1.
4. Lopez-Antuñaño. Usos y efectos del bacilo Mycobacterium bovis Calmette-Guerin (vacunación BCG) <http://www.insp.mx/salud/39/392-10s.html>
5. Colditz CA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborn and infants in the prevention of tuberculosis. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35
6. Hesseling A, Schaaf H, Hanekom W, et al. Danish Bacilli Calmette-Guerin Vaccine Induced Disease in Human Immunodeficiency Virus Infected Children. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1226-1233
7. Ramos RJ, Villalobos HE, Macias M. Vacunas contra la tuberculosis EN McGraw Hill (Eds) *Inmunizaciones*. Temas de Pediatría. AMP México. 2001: 55-68
8. Carrizo J T. Vacuna de Bacilos Calmette-Guerin. BCG. *Arch. Venez. Puer. Pediatr* 2000; 63: S16-S19
9. Rodríguez LC, Diwan VK, Wheeler JC. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and military tuberculosis. *Int. J. Epidemiol* 1993, 22:1154-1158
10. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2003*. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th Ed. Elk Grove Village, IL. 2003: 642-660
11. Lotte A, Hockert O, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc* 1988; 63: 47-59
12. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ*. 1990; 68: 93-108
13. Quian J, Picon T, Galuzka J, et al. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida en niños: formas graves de enfermedad por BCG. *Rev Enferm Infecc Ped*, 2000: 62-7
14. Talbot E, Perkins M, Fagundes S, et al. Disseminated Bacilli Calmette-Guerin Disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139-46
15. Center for Disease Control. Revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(RR-12): 1-10
16. Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. Mycobacterium. IN: Balows A, Hausler W, Hermann KL, et al. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th. Washington, DC. American Society for Microbiology, 199: 304-39
17. Armbruster C, Junker W, Vetter N, et al. Disseminated Bacilli Calmette-Guerin infection in an AIDS patients 30 years after BCG vaccination. *J Infect Dis* 1990; 162: 1216-17
18. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected children. - Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2003 [http:// AIDSinfo.nih.gov](http://AIDSinfo.nih.gov).
19. Loeffler AM. Treatment Options for Nontuberculous Mycobacterial Adenitis in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:957-958
20. Noah PK, Pande D, Johnson B, Ashley D. Evaluation of oral erythromycin and local isoniazid installation therapy in infants with Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis and abscesses. *Ped Infect Dis J* 1993; 12:136-9
21. French MA, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* 1992; 6:1293-7
22. Goraya J, Verdi T. Treatment of Calmette-Guerin Bacillus Adenitis: A metanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:632-633
23. Xaez-Llorens X. Tratamiento de Adenitis post-BCG 2003 (Comunicación personal)

MENCION HONORÍFICA DEL DEL PREMIO DR. "LUIS RAZETTI"

Felicitaciones a la Dra. Olga Regina Zerpa Rangel dermatólogo del Instituto de Biomedicina de la Facultad de Medicina (Universidad Central de Venezuela), por haberse hecho acreedora de la

MENCION HONORÍFICA DEL PREMIO A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA APLICADA DR. "LUIS RAZETTI"

en su décima sexta edición (2010) por el trabajo titulado:

"Herramientas no invasivas en Venezuela: Comparación entre las pruebas inmunoserológicas DAT, rK26 y rK39 en el diagnóstico de Leishmaniasis visceral"

En conjunto con los investigadores: Maira Cabrera, Guillermo Terán-Ángel, Vestalia Rodríguez, Rosilved Silva, Henk Schallig y Marian Ulrich(+). El trabajo se hizo merecedor de esta distinción por su importancia en el área de la Leishmaniasis visceral ya que abre una importante posibilidad para el uso de una prueba rápida.

Desde Dermatología Venezolana nos llenamos de orgullo por este gran logro.

MIEMBRO DE NÚMERO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Con el trabajo titulado "*Infección Cutánea por Micobacterias Atípicas como complicación en Mesoterapia*" el distinguido dermatólogo **Dr. Raúl Fachín Viso**, se juramentó el 02 de diciembre de 2010 como Miembro Correspondiente Nacional N° 50 de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela.

El Dr. Raúl Fachín Viso es un dermatólogo valenciano de dilatada trayectoria, fundador y director del postgrado de dermatología adscrito a la Universidad de Carabobo, hasta el 2007; distinguido como "Maestro de la Dermatología Ibero-latinoamericana" por el Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (CILAD) en Noviembre 2010. Con este trabajo de incorporación a la Academia Nacional, exhortó a la investigación y sanciones sobre una situación irregular y riesgosa para la población venezolana, hecho que venía denunciando años atrás.

Desde Dermatología Venezolana, le hacemos llegar nuestras felicitaciones y sincero reconocimiento por tan merecida distinción. Para conocer más de tan ilustre personaje los invitamos a leer una entrevista publicada en *Derm Venez*; 2008 (46):28-29. www.svdcd.org.ve.