

# Tuberculosis cutánea diseminada por BCG en dos lactantes con inmunodeficiencia primaria

## Cutaneous Tuberculosis Disseminated by BCG in Two Infants with Primary Immunodeficiency

Diana Nunes González,<sup>1</sup> Arnaldo Aldama Caballero,<sup>2</sup> Victoria Rivelli,<sup>3</sup> Diana Ozecoski Perín,<sup>4</sup> José Pereira,<sup>5</sup> Sarita Aguirre<sup>6</sup> y Luis Celías<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Dermatóloga, Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Itaugua, MSP y BS, Paraguay.

<sup>4</sup> Dermatóloga, Hospital Regional de Encarnación, MSP y BS, Paraguay.

<sup>5</sup> Bioquímico clínico, Centro de Especialidades Dermatológicas, San Lorenzo, MSP y BS, Paraguay.

<sup>6</sup> Directora del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, MSP y BS, Paraguay.

<sup>7</sup> Dermatopatólogo, Dirección de Anatomía Patológica, MSP y BS, Paraguay.

### RESUMEN

La tuberculosis es una infección crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo algunos casos pueden ser causados por otras micobacterias, como el *M. bovis* y excepcionalmente por su derivado: el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia.

Se presentan los casos de dos lactantes con tuberculosis cutánea por BCG con lesiones similares, consistentes en nódulos y gomas diseminados, cuyos estudios inmunológicos demostraron inmunodeficiencia primaria, sin respuesta al tratamiento instituido y con evolución fatal.

**PALABRAS CLAVE:** tuberculosis cutánea, tuberculosis por BCG, bacilo de Calmette-Guérin, inmunodeficiencia primaria.

### Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa crónica, causada por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, en su mayoría *M. tuberculosis* (95% de los casos). Otras especies involucradas son *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis* y excepcionalmente el derivado de esta última: el bacilo de Calmette-Guérin.<sup>1</sup> El agente es un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR), cuyo reservorio es el ser humano o el ganado vacuno, y con periodo de incubación de cuatro a doce semanas.<sup>2</sup>

Todos los seres humanos son susceptibles de contraer la enfermedad, pero ésta se incrementa en los estados de inmunodepresión, así como por las condiciones de hacinamiento, la falta de educación y recursos para acceder a

### ABSTRACT

Tuberculosis is a chronic infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. However, some cases can be caused by other mycobacteria such as *M. bovis* and, exceptionally, by its derivative: bacillus Calmette-Guérin (BCG), especially in patients with immunodeficiency.

We present the cases of two infants with cutaneous tuberculosis due to BCG, with similar lesions consisting of disseminated nodules and gums, whose immunological studies demonstrated primary immunodeficiency, without response to the treatment instituted and with a fatal evolution.

**KEYWORDS:** cutaneous tuberculosis, tuberculosis by BCG, bacillus Calmette-Guérin, primary immunodeficiency.

sistemas de salud.<sup>3</sup> Se presentan los casos de dos lactantes con un llamativo daño cutáneo generalizado, cuyos estudios demostraron ser TBC por BCG, el cual se relacionó con la vacunación realizada cuatro meses antes. Posteriormente se confirmó una inmunodeficiencia primaria de tipo celular. Los pacientes evolucionaron de manera desfavorable, llegando al óbito a los 10 meses de edad.

### Casos clínicos

#### Caso 1

Lactante de cuatro meses de edad, sexo masculino, es llevado a consulta en el Servicio de Dermatología por lesiones de tres semanas de evolución, localizadas en el

#### CORRESPONDENCIA

Diana Nunes González ■ didita\_4@hotmail.com  
Teléfono: +595 8213 4736

cuero cabelludo y en los miembros superiores e inferiores. Inicialmente asintomáticas, luego dolorosas. Las lesiones son progresivas, aumentando en número, tamaño y algunas fistulizan, eliminando secreción seropurulenta. El cuadro se acompaña de fiebre, irritabilidad, deposiciones líquidas y bajo peso para la edad. Mal estado general.

Antecedentes: repetidos cuadros respiratorios y gástrico-intestinales, con múltiples internaciones desde los tres meses de edad, que son interpretados como alergia a la proteína de la leche de vaca. Recibió lactancia materna exclusiva durante tres meses y luego leche hidrolizada. Cuenta con vacunación completa hasta los cuatro meses, incluida la BCG. Padres aparentemente sanos.

Examen físico: lesiones nodulares y gomosas de tamaños variables (3 mm a 2 cm), algunas cubiertas por piel de color normal y otras eritemato-violáceas (figuras 1 y 2), diseminadas, que afectan el cuero cabelludo, el tronco y los miembros. A nivel de la cicatriz de BCG se observa placa eritemato-edematosas, con secreción serosa (figura 3). Adenopatía axilar bilateral.

Durante el examen general llamaba la atención la palidez moderada en mucosas, disminución del panículo adiposo y bajo peso (6.120 kg, -3 DE).

Ante las lesiones nódulo-gomosas se plantean los diagnósticos clínicos de micobacteriosis o micosis profunda en el contexto de una probable inmunodeficiencia y desnutrición calórico-proteica.

#### Exámenes auxiliares

En hemogramas seriados se observó anemia (8 gr/dl) de tipo microcítica, hipocrómica, linfopenia progresiva (de 1461/mm<sup>3</sup> a 546). Eritrosedimentación acelerada (30 mm/1<sup>a</sup> hora).

Albúmina en suero disminuida (3 gr/dl), perfiles hepático y renal normales; STORCH negativo; orina simple normal y cultivo negativo.

En el frotis de la secreción de las lesiones se observa BAAR 3 (+), que por PCR se demuestra que es del complejo *M. tuberculosis* sensible a rifampicina y en el cultivo *M. bovis*. A partir de técnicas moleculares de análisis del patrón generado de la amplificación de distintos locus del cromosoma del complejo *Mycobacterium tuberculosis*<sup>ii</sup> se identifica el aislamiento como *Mycobacterium bovis*-BCG (cepa vacunal).

Biopsia de piel: con la coloración H y E se observa la epidermis exulcerada, y en la dermis granulomas formados por células epiteloides, macrófagos espumosos y numerosos linfocitos. Tinción Ziehl-Neelsen, BAAR 5 (+), bastoniformes largos y cortos en globifías, bien teñidos. Los hallazgos son compatibles con micobacteriosis (figura 4).



Figura 1. Caso 1: Lesiones nodulares y gomosas diseminadas.



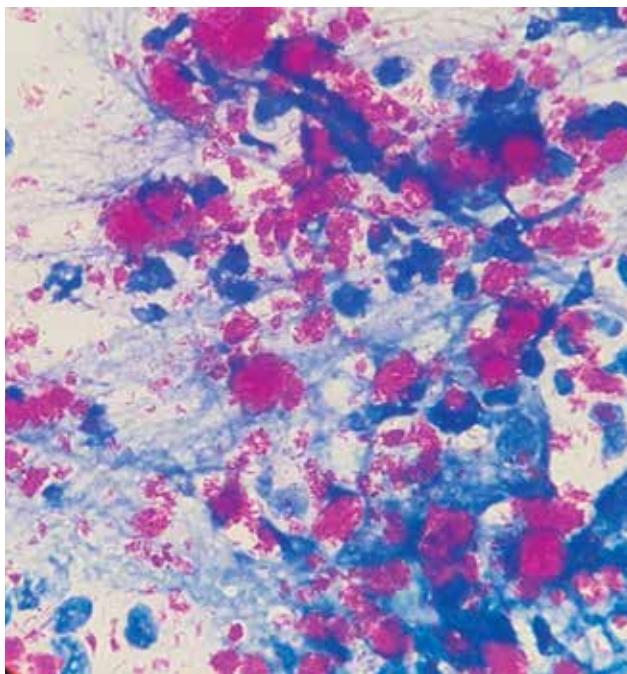
Figura 2. Caso 1: Lesiones nodulares múltiples en diferentes estadios evolutivos, algunas con franca fistulización (gomas).



Figura 3. Caso 1: Placa eritemato-escamosa exudativa en sitio de BCG.

En el aspirado gástrico se encuentran BAAR 2 (+), y los hallazgos por PCR y cultivo son similares a los de la piel, lo que confirma la sensibilidad a la rifampicina.

La radiografía de tórax muestra infiltrado difuso bilateral, congestión perihiliar, horizontalización de las costillas y aumento de espacios intercostales. Tomografía de



**Figura 4.** Caso 1: Anatomía patológica en tinción Ziehl-Neelsen, BAAR 5 (+) en granuloma de la piel.

tórax normal. Los hallazgos se interpretan como relacionados con cuadro bronquial obstructivo.

Estudios de inmunidad: ELISA para VIH no reactivo. Linfocitos en sangre periférica: 1840/mm<sup>3</sup> (VN: 3 610-4 600). Recuento de subpoblación linfocitaria: CD4: 0/mm<sup>3</sup> (VN: 1 690-4 600), CD8: 1/mm<sup>3</sup> (VN: 720-2 490), CD19: 1 693/mm<sup>3</sup> (VN: 500-1 500). Células NK: 13/mm<sup>3</sup> (VN: 80-340).

Inmunoglobulinas: IgG: 99.9 UI (VN: 250-1100), IgM: 12.1 UI (16-100), IgA e IgE: en rango.

Otros: coprofuncional normal, frotis de materia fecal: BAAR (-).

Control en familiares: PPD y esputo, negativos; radiografía de tórax normal.

Diagnóstico: TBC cutánea diseminada (gomas metastásicos). Diseminación de BCG. Inmunodeficiencia primaria tipo celular.

Evolución: permaneció internado durante tres meses, recibió tratamiento antibacilar (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida). Se mantuvo febril, con brotes de lesiones gomosas en la piel y escasa ganancia ponderal. Presentó cuadro pulmonar agudo por gérmenes oportunistas nosocomiales que desencadenó el óbito a los 10 meses de edad.

### Caso 2

Lactante de cinco meses de edad, sexo masculino, es llevado a consulta en el Hospital Regional de Encarnación



**Figura 5.** Caso 2: Lesiones nodulares color piel y eritemato-violáceas en el dorso.



**Figura 6.** Caso 2: Lesiones nodulares que confluyen en el tórax anterior formando placas.

por lesiones múltiples en el tórax, el abdomen y los miembros, con ulceración y secreción purulenta, dolorosas desde un principio, de dos semanas de evolución. Al cuadro lo acompañan deposiciones líquidas y fiebre vespertina, pérdida de peso, hipoactividad e irritabilidad.

Antecedentes: gastroenteritis en repetidas ocasiones con diagnóstico presuntivo de síndrome de mala absorción desde los cuatro meses de edad. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los dos meses y luego leche de vaca. Presenta vacunación completa hasta los cuatro meses, incluida BCG. Padres aparentemente sanos.

Examen físico: se observaron lesiones nodulares y gomosas de tamaños variables (1 mm a 3 cm), diseminadas, que afectaban el tronco y los miembros, algunas cubiertas por piel de color normal y otras eritemato-violáceas que confluyen en el tórax y el abdomen (figuras 5 y 6). A nivel de la cicatriz de BCG se observó placa eritemato-edematosa con secreción purulenta. No se constataron adenopatías.

En el examen general mostró palidez severa en las mucosas, el panículo adiposo disminuido. Peso: 6050 g ( $-3$  DE).

En los hemogramas seriados se encontró anemia microcítica hipocrómica y linfopenia progresiva.

Perfiles hepático y renal normales, orina simple normal. Serologías virales negativas.

Biopsia de la lesión en piel: coloración H y E, granulomas en la dermis con moderado infiltrado linfocitario.

Tinción de Ziehl-Neelsen: BAAR 4 (+). Bastoniformes, cortos, en globías. Compatible con micobacteriosis.

La PCR de la secreción en la piel informó complejo *M. tuberculosis* sensible a rifampicina, y el cultivo *M. bovis* sensible a rifampicina. A partir de técnicas moleculares se identifica el *Mycobacterium bovis*-BCG (cepa vacunal).

En la radiografía de tórax se observó congestión perihilial. La tomografía de tórax resultó normal.

Estudios de inmunidad: ELISA para VIH, no reactivo.

Linfocitos en sangre periférica:  $225/\text{mm}^3$  (VN: 3610-8840). Recuento de subpoblación leucocitaria: CD4:  $1/\text{mm}^3$  (VN: 1690-4600), CD8:  $0/\text{mm}^3$  (VN: 720-2490), NK:  $29/\text{mm}^3$  (VN: 80-340).

Inmunoglobulinas: IgG 320 UI (VN: 700-1700), IgM 20 UI (VN: 60-250), IgE e IgA en rango.

Otros: aspirado gástrico para BAAR (-), frotis de materia fecal: BAAR 3 (+), esteatocrito normal.

Control en familiares: PPD y esputo negativo. Radiografía de tórax normal.

Diagnóstico: tuberculosis cutánea diseminada (gomas metastásicos) e intestinal. Diseminación de BCG. Inmunodeficiencia primaria del tipo celular.

Evolución: permaneció internado, recibió terapia antibacilar, tuvo una evolución tórpida presentando descompensación aguda por gérmenes oportunistas, lo que desencadenó el óbito luego de tres meses de tratamiento.

### Comentarios

La TBC cutánea es poco frecuente. En Paraguay, país endémico según el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, durante el periodo 2009 a 2017 se detectaron 20773 nuevos casos de TBC; 1885 fueron de formas extrapulmonares (9%), y de éstas, 19 (1%) fueron cutáneas.

La TBC cutánea adquiere varios aspectos clínicos, que generalmente tienen relación con el estado inmunitario del huésped y la vía de infección. En pacientes con deficiencia inmunitaria se pueden ver formas multibacilares, como la TBC miliar y los gomas metastásicos; mientras que los inmunocompetentes presentan formas paucibacilares, como TBC verrucosa y lupus vulgar. El escrofuloderma, que es la forma cutánea más frecuente, se

observa en pacientes con resistencia intermedia a la enfermedad.<sup>2,4,5</sup>

La TBC es una enfermedad prevenible con vacunas. La BCG es una suspensión de *M. bovis* vivos y atenuados, denominados bacilos de Calmette-Guérin, que conservan su capacidad inmunogénica y protegen principalmente contra las formas graves de tuberculosis, como la meningitis tuberculosa y la miliar en los niños menores de cinco años.<sup>6</sup>

La mayoría de los casos de TBC la produce *M. tuberculosis*, pero algunos casos pueden deberse a *M. bovis* por consumo de leche contaminada y, excepcionalmente, por el bacilo de Calmette-Guérin, casos observados en pacientes con inmunodeficiencia celular. La frecuencia de esta complicación de la vacuna es muy baja (dos casos por millón de niños vacunados), pero la mortalidad es muy alta (80%).<sup>7</sup>

Presentamos dos casos similares de TBC cutánea en lactantes portadores de una inmunodeficiencia celular primaria, que no respondieron al tratamiento antibacilar específico a pesar de la sensibilidad de los gérmenes, lo que demuestra la trascendencia del factor inmunológico en esta patología. No se pudieron realizar tratamientos específicos para la inmunodepresión.

Esta inmunodeficiencia hizo que la bacteria se observara en gran cantidad en los fluidos y tejidos de los pacientes, cosa poco habitual en otras formas de TBC.

En pacientes inmunocompetentes la BCG puede determinar cuadros regionales denominados BCGitis, generalmente autolimitados, pero en inmunodeficientes puede producir cuadros diseminados, como en los casos de nuestro estudio.<sup>8,9</sup>

Hasta el año 2006 se describieron 121 casos de enfermedad diseminada por BCG, y en la mitad de éstos se identificó algún tipo de inmunodeficiencia, donde la combinada severa fue la más frecuente (37%), seguida de la enfermedad granulomatosa crónica de la infancia (9%), síndrome de DiGeorge en 1% y SIDA en 3% de los casos.<sup>10</sup> También se describe una deficiencia en el receptor beta 1 de la interleuquina 12, que determinaría una susceptibilidad aumentada a las micobacterias y el síndrome hiper IgE como otras inmunodeficiencias predisponentes.<sup>7</sup>

Destacamos la importancia que tuvieron las exuberantes lesiones en la piel para llegar a los diagnósticos, en un principio de TBC y posteriormente de inmunodeficiencia primaria.

Teniendo en consideración que la tuberculosis sigue siendo un problema sanitario en nuestros países, los esquemas de vacunación vigentes se justifican en aquellos donde la enfermedad es endémica, considerando el ries-

go-beneficio y la baja frecuencia de complicaciones, pero habría que tener cuidado en casos de sospecha o antecedentes familiares de inmunodeficiencia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ y Marín B, Epidemiología de la tuberculosis, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2007; 30:7-19.
2. Arenas R, *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 6<sup>a</sup> ed, McGraw-Hill, México, 2015.
3. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A y Noguerado-Asensio A, Tuberculosis extrapulmonar, una revisión, *Revista Española de Sanidad Penitenciaria* 2015; 17(1):3-11.
4. Morand JJ y Lightburn E, Tuberculosis cutánea, *EMC-Dermatología* 2008; 42(1):1-15.
5. Wong OW y Saldaña LS, Tuberculosis cutánea, *Dermatología Peruana* 2003; 13(3):195-214.
6. López-Antuñano FJ, Usos y efectos del bacilo *Micobacterium bovis* Calmette-Guérin (vacunación con BCG), *Salud Pública de México* 1997; 39:157-61.
7. Strickler A, Pérez A, Risco M y Gallo S, Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin (bcg) y deficiencia del receptor β-1 de interleuquina 12: experiencia clínica de dos casos en una familia y un caso aislado, *Revista Chilena de Infectología* 2014; 31(4):444-51.
8. Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD y Rezaei N, *Bacillus Calmette-Guérin (BCG)* complications associated with primary immunodeficiency diseases, *Journal of Infection* 2012; 64(6):543-54.
9. Strickler A, Boza M, González B, Márquez G y Bustamante J, Infección diseminada por BCG en la región de Los Lagos, Chile: reporte de cinco casos clínicos, *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* 2009; 25(1):29-38.
10. Macías-Parra M, López-Corella E, Cardoso-Hernández G y Berrón-Pérez RD, Enfermedad diseminada fatal por vacuna BCG en un paciente con inmunodeficiencia combinada severa, *Acta Pediátrica de México* 2006; 27(3):145-50.
11. Huard RC et al, PCR-based method to differentiate the subspecies of the *Mycobacterium tuberculosis* complex on the basis of genomic deletions, *J Clin Microbiol* 2003; 41:1637-50.