

Linfadenite por *Mycobacterium bovis* BCG resistente a isoniazida e rifampicina em lactente com defeito no eixo IFN- γ /IL-12*

Lymphadenitis caused by infection with an isoniazid- and rifampin-resistant strain of *Mycobacterium bovis* BCG in an infant with IFN- γ /IL-12 pathway defect

Lilian Martins Oliveira Diniz, Tiago Guimarães,
Maria das Graças Rodrigues de Oliveira, Jorge Andrade Pinto,
Silvana Spindola de Miranda

Resumo

Relatamos um caso raro em uma lactente com três meses e meio de idade, portadora de imunodeficiência primária (defeito no eixo IFN- γ /IL-12), que apresentou linfadenite supurativa após a vacinação por *Mycobacterium bovis* BCG, cepa essa resistente a isoniazida e rifampicina. Após o tratamento com um esquema medicamentoso especial com isoniazida (de forma estratégica e limitada), etambutol, estreptomicina e IFN- γ , houve a cura completa das lesões.

Descritores: Vacina BCG; Interferon gama; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

Abstract

We report a rare case in a female infant (age, 3.5 months) with primary immunodeficiency (IFN- γ /IL-12 pathway defect) who presented with suppurative lymphadenitis after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. The strain of *M. bovis* BCG identified was found to be resistant to isoniazid and rifampin. The patient was treated with a special pharmacological regimen involving isoniazid (in a limited, strategic manner), ethambutol, streptomycin, and IFN- γ , after which there was complete resolution of the lesions.

Keywords: BCG vaccine; Interferon-gamma; Tuberculosis, multidrug-resistant.

Introdução

O BCG é uma cepa do *Mycobacterium bovis* atenuada presente na vacina contra a tuberculose, que foi inoculada em humanos pela primeira vez em 1922.⁽¹⁾ A vacina provoca uma primoinfecção artificial, ocasionada por bacilos não virulentos, visando aumentar a resistência do indivíduo em face de uma infecção ulterior, causada por bacilos virulentos.⁽¹⁾

A Organização Mundial da Saúde recomenda a vacinação com a vacina BCG em todos os neonatos de áreas com alta prevalência de tuberculose como forma de prevenção da doença.⁽²⁾ No Brasil, seu uso durante muitos anos demonstrou a eficiência da vacinação, com o mínimo de

reações indesejáveis, só raramente induzindo o surgimento de complicações graves.⁽¹⁾

Durante a evolução normal da lesão vacinal, o enfartamento ganglionar axilar, supraclavicular ou infraclavicular não supurado pode ser observado. No entanto, lesões mais severas causadas pelo *M. bovis* vacinal podem ser encontradas em pacientes com imunodeficiência, que devem ser tratados com um esquema de associação de fármacos, tais como isoniazida, rifampicina, etambutol e ciprofloxacina.^(1,3-5)

O tratamento da doença causada pelo BCG pode ser complicado pela resistência à pirazinamida, que é inerente a todas as cepas de *M. bovis*, assim como pela resistência intermediária à isoniazida

*Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Silvana Spindola de Miranda. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina-UFMG, Avenida Alfredo Balena, 190, 2 andar, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel. 55 31 3248-9599. E-mail: spindola@medicina.ufmg.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Recebido para publicação em 25/4/2013. Aprovado, após revisão, em 27/5/2013.

de algumas cepas e pela emergência de resistência adquirida durante terapias inapropriadas.^(5,6)

Os autores relatam um caso de uma lactente portadora de imunodeficiência primária com linfadenite supurativa após vacinação pelo BCG, sendo essa cepa resistente a isoniazida e rifampicina.

Relato de caso

Uma lactente de três meses e meio de idade veio trazida pela mãe ao Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais devido a uma “inflamação” no local da vacinação com BCG. Houve o relato de história familiar de dois primos que haviam apresentado o mesmo evento adverso após a vacinação com BCG e que vieram a falecer no primeiro ano de vida com suspeita de imunodeficiência primária. O médico que atendeu a lactente observou a presença de uma lesão granulomatosa (não sugestiva de infecção secundária) no local da vacina, além de linfadenite supurada ipsilateral (Figura 1), sendo iniciada então a terapia com isoniazida (10 mg/kg ao dia) por 45 dias. Houve resolução da linfadenite durante o tratamento; porém, após a suspensão da medicação, a lesão reapareceu. A isoniazida foi prescrita novamente por mais dois meses. A lesão regrediu mas retornou mais uma vez ao fim do uso da medicação.

A lactente foi encaminhada ao Ambulatório de Imunodeficiência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com suspeita de imunodeficiência primária. Foi submetida à avaliação imunológica inicial, demonstrando valores dentro da normalidade para a dosagem



Figura 1 – Lesão supurativa axilar e infra-axilar direita após a vacinação com BCG.

sérica de imunoglobulinas e de subpopulação de linfócitos. Em função da normalidade do perfil imunológico inicial e do quadro clínico de evolução relativamente benigna, foi aventada a hipótese de defeito no eixo IFN- γ /IL-12. A sorologia para o HIV foi negativa.

Na mesma época, optou-se pela realização de biópsia do linfonodo acometido. Foram solicitadas baciloscopia e cultura para micobactérias dessas amostras clínicas. Devido a reativação da lesão com o uso de isoniazida e a história familiar de imunodeficiência primária, foi iniciado um esquema de associação dos medicamentos isoniazida (10 mg/kg ao dia), rifampicina (10 mg/kg ao dia) e etambutol (25 mg/kg ao dia). O etambutol foi introduzido após uma revisão da literatura, a qual indicou que esse fármaco é introduzido em formas mais graves da infecção por *M. bovis* BCG.^(1,3-5) A lactente foi também encaminhada ao serviço de oftalmologia para avaliação devido ao risco de neurite óptica por etambutol. No segundo mês de tratamento, foi evidenciado borramento bilateral do disco óptico. Nessa mesma época, o resultado da baciloscopia e da cultura da biópsia de linfonodo mostraram-se positivos para o complexo *M. tuberculosis*, com teste de sensibilidade demonstrando resistência à isoniazida. Tendo em vista a melhora parcial da linfadenite e a possibilidade de neurite óptica medicamentosa, o etambutol foi suspenso, sendo mantidos rifampicina e isoniazida apesar da resistência a isoniazida.

No oitavo mês de tratamento, a lactente foi internada com infecção secundária no sítio da biópsia. A TC de tórax realizada durante a internação mostrou linfadenomegalia axilar direita difusa e coalescente, com linfonodos necróticos e fistulizantes, o que indicava lesão em atividade. Uma nova biópsia linfonodal foi realizada e encaminhada para a análise micobacteriológica e molecular da cepa ao Centro de Referência Professor Hélio Fraga, localizado na cidade do Rio de Janeiro. Os exames laboratoriais revelaram que se tratava da cepa do *M. bovis* BCG. Os testes de identificação realizados foram testes bioquímicos básicos e o método molecular *polymerase chain reaction restriction analysis* do gene *hsp65*. O teste de sensibilidade foi realizado em meio líquido automatizado BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), o qual revelou resistência a isoniazida e também a rifampicina. Foi realizado

o sequenciamento dos genes *rpoB*, com detecção de mutação em D516V, e *katG*, com mutação em S315T.

Diante dos resultados, optou-se pela manutenção do tratamento com isoniazida, retorno do uso de etambutol e acompanhamento oftalmológico semanal, além da associação de 30 doses de estreptomicina (25 mg/kg ao dia) em dias alternados por seis meses e suspensão do uso de rifampicina. A lesão oftalmológica manteve-se estável durante todo o tratamento. Diante da dificuldade do caso, a estreptomicina foi indicada por ser bactericida e de primeira linha, assim pela falta de conhecimento da real resposta da isoniazida in vivo.

A hipótese de defeito no eixo IFN- γ /IL-12 foi confirmada por testes moleculares que identificaram mutação em homozigose no receptor β_1 de IL-12, excluindo uma provável imunodeficiência combinada grave (IDCG). Dessa forma, IFN- γ subcutâneo foi associado ao tratamento três vezes na semana.

Após seis meses de tratamento, a lesão axilar havia regredido completamente (Figura 2). Até o momento, três anos após o início do quadro, a paciente mantinha-se sem a linfadenite, e a lesão ocular permanecia estável, sem repercussões visuais.

Discussão

As reações adversas à vacina BCG variam com o tipo da cepa, carga bacilar, administração da vacina e características do hospedeiro. A linfadenite não supurativa reacional pode ocorrer em crianças nos primeiros meses após a aplicação da vacina e decorre, em sua maioria, da técnica



Figura 2 - Lesão cicatrizada na região axilar e infra-axilar direita após o tratamento.

incorreta na aplicação. A isoniazida vem sendo empregada no Brasil para o tratamento da linfadenopatia supurada secundária à vacina em pacientes imunocompetentes. Essa recomendação baseia-se no fato de que a cepa brasileira da vacina BCG normalmente é sensível a essa droga em testes in vitro.⁽⁷⁾ Porém, no presente caso, foi demonstrada a resistência do bacilo BCG a isoniazida e rifampicina, com provável resposta in vivo quando associadas a outros fármacos.

No entanto, a vacina pode causar complicações mais graves e que, na maioria das vezes, ocorrem em pacientes com imunodepressão. Estima-se que a incidência de doença disseminada pelo *M. bovis* BCG em países da Europa seja de dois casos para cada 1.000.000 de crianças vacinadas, ocorrendo apenas ocasionalmente em crianças imunocompetentes.⁽⁸⁾ Talbot et al. descreveram em seu estudo uma taxa de 86% de defeitos imunológicos em crianças com diagnóstico da doença disseminada.⁽⁹⁾ Existem casos relatados na literatura de complicações em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes com imunodeficiência primária.^(4,7) Hesselting et al. descreveram uma série de 25 pacientes diagnosticados com infecção grave por *M. bovis* vacinal associada à imunodeficiência primária.⁽¹⁰⁾ Santos et al. descreveram três casos de pacientes com a infecção vacinal, sendo um deles com deficiência no eixo IFN- γ /IL-12.⁽³⁾ O defeito no eixo IFN- γ /IL-12 é uma imunodeficiência na qual há uma susceptibilidade aumentada a infecções por microrganismos dos gêneros *Mycobacterium* e *Salmonella*.^(11,12) É classificada como um defeito congênito de fagócitos em número, função ou ambos. As defesas do hospedeiro para essas bactérias dependem fortemente da integridade funcional dos fagócitos mononucleares e sua interação com os linfócitos T. Linfócitos T e células *natural killer* de pacientes afetados expressam um receptor de IL-12 defeituoso em suas superfícies celulares, levando a uma baixa produção de IFN- γ , sendo esse o principal fator responsável pela morte da micobactéria.⁽¹³⁾ O diagnóstico dos defeitos no eixo IFN- γ /IL-12 requer uma abordagem escalonada e com apoio laboratorial.⁽¹⁴⁾ Em pacientes com infecção micobacteriana disseminada e grave, deve-se primeiramente excluir outras imunodeficiências, como a imunodeficiência combinada grave. Em alguns casos, o tratamento de defeitos no eixo IFN- γ /IL-12 exige o uso agressivo de fármacos

contra a micobactéria e a reposição com IFN- γ subcutâneo como uma opção terapêutica.⁽¹¹⁾ No relato do presente caso, demonstramos por exames complementares essa deficiência, o que favoreceu o desenvolvimento da lesão pelo *M. bovis* BCG.

Um sistema de classificação da doença causada pelo *M. bovis* vacinal em pacientes imunossuprimidos foi desenvolvido por Talbot et al. e posteriormente revisado por Hesselting et al.^(9,10) A infecção é classificada de acordo com sua apresentação em doença local, regional, distante e disseminada. A doença regional é descrita como aquela com lesão no local de inoculação da vacina e envolvimento de linfonodo regional ipsilateral, com linfadenomegalia, supuração e/ou formação de fistulas, conforme observado no caso descrito.^(9,10)

Relatamos a evolução da infecção pelo *M. bovis* vacinal em uma lactente com imunodeficiência primária que apresentou lesão regional ipsilateral à vacina, não responsiva ao tratamento preconizado com isoniazida, sendo a cepa resistente a dois fármacos (rifampicina e isoniazida). Apesar de o resultado do teste de sensibilidade ter demonstrado resistência a isoniazida, optou-se pela manutenção dessa medicação já que testes utilizando uma concentração crítica não revelam a realidade quantitativa da resistência (baixa, moderada ou alta), a qual é determinada por *minimum inhibitory concentration* (MIC, concentração inibitória mínima).⁽¹⁵⁾ Não há como afirmar a relação quantitativa in vitro da resistência a isoniazida já que a MIC não foi realizada, e a mutação encontrada pode estar relacionada à resistência moderada a isoniazida (*katG*, mutação S315T), além de não refletir a realidade in vivo. Com a retirada do etambutol devido a suspeita de neurite óptica, pode ter havido uma seleção das cepas, com aquisição da resistência a rifampicina. A rifampicina não foi mantida, pois a mutação encontrada na região *rhoB* (mutação D516V) está na grande maioria das vezes relacionada a um alto nível de resistência.⁽¹⁵⁾ Estudos de mutações e de MIC associados à resposta clínica foram descritos para o *M. tuberculosis*, mas não há relatos na literatura referentes ao *M. bovis* BCG.

Foi descartada a neurite óptica pela ação de etambutol, já que a alteração do disco óptico manteve-se estável durante todo o acompanhamento da lactente. O desfecho favorável, apesar da resistência a isoniazida, foi possível

pela associação de estreptomicina e etambutol, assim como pela inclusão do imunomodulador, o que possibilitou a cura das lesões.

Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. 2nd Ed., Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
2. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2004;79(4):27-38. PMID:14768305
3. Santos A, Dias A, Cordeiro A, Cordinhã C, Lemos S, Rocha G et al. Severe axillary lymphadenitis after BCG vaccination: alert for primary immunodeficiencies. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43(6):530-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60082-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60082-5)
4. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. Pediatrics. 1996;98(4 Pt 1):774-8. PMID:8885960
5. Hesselting AC, Schaaf HS, Victor T, Beyers N, Marais BJ, Cotton MF, et al. Resistant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin disease: implications for management of bacillus Calmette-Guérin Disease in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(5):476-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000126593.21006.ac>
6. Sicevic S. Generalized BCG tuberculosis with fatal course in two sisters. Acta Paediatr Scand. 1972;61(2):178-84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1972.tb15922.x>
7. Fine PE, Carneiro IA, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG immunization programmes. A discussion document. Geneva: World Health Organization; 1999.
8. Sadeghi-Shanbestari M, Ansarin K, Maljaei SH, Rafeey M, Pezeshki Z, Kousha A et al. Immunologic aspects of patients with disseminated bacilli Calmette-Guerin disease in north-west of Iran. Ital J Pediatr. 2009;35:42. <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-35-42>
9. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Forthingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1139-46. <http://dx.doi.org/10.1086/513642>
10. Hesselting AC, Rabie H, Marais J, Manders M, Lips M, Schaaf HS et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis. 2006;42(4):548-58. <http://dx.doi.org/10.1086/499953>
11. Costa-Carvalho BT, Lazzetti AV, Ferrarini MA, Campos SO, Lazzetti MA, Carlasse FA. Salmonella septicemia associated with interleukin 12 receptor b1 (IL-12 Rb1) deficiency [Article in Portuguese]. J Pediatr (Rio J). 2003;79(3): 273-6. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1031>
12. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2011;2:54. PMID:22566844 PMID:PMC3342372
13. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30

- countries. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(6):381-402. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181fdd832>
14. Rosenzweig SD, Holland SM. Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev*. 2005; 203:38-47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00227.x>
15. Böttger EC. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: molecular mechanisms and laboratory susceptibility testing. In: Donald PR, van Helden PD, editors. *Antituberculosis chemotherapy*. Basel: Karger Medical and Scientific; 2011. p. 128-44. <http://dx.doi.org/10.1159/000324630>

Sobre os autores

Lilian Martins Oliveira Diniz

Professora Adjunta. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Tiago Guimarães

Médico. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Maria das Graças Rodrigues de Oliveira

Pediatra. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Jorge Andrade Pinto

Professor Titular. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Silvana Spíndola de Miranda

Professora Adjunta. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.