

# ADENITE DO BACILO CALMETTE-GUÉRIN

## Protocolo Diagnóstico e Terapêutico

Carolina CONSTANT, António FIGUEIREDO, Maria João BRITO

### RESUMO

A linfadenite regional da BCG, designada por BCGite, é uma complicação esporádica da vacinação, sem gravidade na maior parte dos casos e que apenas em situações excepcionais pode orientar para uma imunodeficiência.

Descrevemos seis casos de BCGite internados no nosso serviço (2005-7) para tratamento cirúrgico, com BCG administrada no período neonatal, cinco do sexo masculino e com mediana de idade na apresentação clínica de 5,5 meses. Três crianças apresentaram supuração espontânea, uma com envolvimento axilar e supraclavicular. Cinco necessitaram de drenagem por supuração ou persistência da adenopatia. A criança com envolvimento ganglionar múltiplo realizou antibióticos por suspeita de imunodeficiência primária. O estudo imunológico não revelou alterações em nenhum dos casos. O tempo médio de seguimento foi 15 meses.

A abordagem terapêutica da linfadenite supurativa e a decisão de investigar uma imunodeficiência subjacente não é consensual. Na ausência de doença disseminada os autores defendem uma atitude expectante.

### SUMMARY

#### BACILLE CALMETTE-GUÉRIN ADENITIS Diagnostic and Therapeutic Guidelines

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination is occasionally associated with lymphadenitis, called BCGitis, and only rarely can it occur in the setting of immunodeficiency.

We report six cases of BCGitis admitted to our hospital (2005-7) for surgical treatment: five were male, in all cases BCG was given at birth; median age at presentation was 5.5 months. Three children had spontaneous drainage, and one child had two lymph node regions involved (axillary and supraclavicular). Five required surgical drainage due to suppuration or persistence of lymphadenopathy. The patient with multiple lymph node involvement was treated with antimycobacterial therapy for suspected primary immunodeficiency, which was never confirmed. Immune function studies were normal in all cases. Average follow-up was 15 months.

The therapeutical approach of suppurative lymphadenitis and the decision to investigate an underlying immunodeficiency is not consensual. We think that in the absence of disseminated disease an expectant attitude should be adopted.

C.C.: 1 Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

2 Serviço de Pediatria Médica. Departamento de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE. Lisboa. Portugal.

A.F., M.J.B.: Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

## INTRODUÇÃO

A vacina contra a Tuberculose – BCG (Bacilo Calmette-Guérin) – é uma vacina de bacilos vivos atenuados *Mycobacterium bovis* recomendada a todos os recém-nascidos em Portugal excepto se existirem contra-indicações específicas<sup>1,2</sup>. É administrada por convenção entre a zona superior do terço médio e o terço superior (acima da inserção distal do músculo deltóide), na face postero-externa do braço esquerdo<sup>2</sup>.

Reacções normais após vacinação incluem induração eritematosa  $\leq 5$ mm no local da inoculação, progressão para pústula após 2-3 semanas, ulceração subsequente, drenagem e formação de crosta exsudativa após 10-12 semanas deixando uma cicatriz residual superficial com cerca de 5 mm (2-5 meses na totalidade). O envolvimento não-supurativo dos gânglios regionais ou locais é também considerado normal<sup>3</sup>, e habitualmente passa despercebido.

As complicações são raras (<1:1000 vacinados):

- i. Doença local ou loco-regional, denominada **BCGite**, que consiste na ulceração extensa persistente no local de injeção (abscesso cutâneo), fistulização e/ou linfadenite regional com ou sem supuração e cuja evolução natural é a cura. BCGite deve ser considerada quando a adenopatia é suficiente grande para ser facilmente palpável e/ou quando a reacção causa preocupação nos progenitores;
- ii. Ocorrência de doença à distância do local de injeção, e que pode envolver um local anatómico único para além da inoculação (por ex osteomielite) – **BCGite extra-regional** – ou doença disseminada com envolvimento sistémico: febre, perda ponderal ou má progressão estaturo-ponderal e morte, infecção em  $\geq 2$  áreas para além do local da inoculação (gânglios, pele, tecidos moles, pulmões, baço, fígado, ossos) e identificação da estirpe BCG (por cultura ou PCR – *polymerase chain reaction*) – **BCGite disseminada**;
- iii. Outros síndromes relacionados com BCG onde não há identificação do agente, como a formação de quelóides, uveíte e líquen escrofuloso (provável reacção imunológica)<sup>4-7</sup>.

Realizou-se análise retrospectiva de processos clínicos de doentes internados por BCGite, entre 2005-7, para avaliar eventual associação entre BCGite e imunodeficiência. Posteriormente, após revisão bibliográfica exaustiva que incluiu consulta da base de dados *Pubmed* utilizando as palavras-chave: *BCGitis*, *BCG complications*, *BCG immunodeficiency*, e seleccionando os artigos mais relevantes, discutimos critérios para investigação de uma imunodeficiência e instituição de tratamento médico ou cirúrgico.

## CASOS CLÍNICOS

Cinco crianças eram recém-nascidos de termo e uma prematura de 35 semanas, todas com peso ao nascer adequado à idade gestacional e vacinação com BCG na maternidade. Os antecedentes familiares e pessoais eram irrelevantes e todos tinham boa evolução estaturo-ponderal. O envolvimento ganglionar foi em todos os casos ipsilateral à administração do BCG.

**Caso 1:** sexo masculino, com linfadenopatia axilar em drenagem espontânea aos 13 dias de vida. Medicado empiricamente durante o internamento com flucloxacilina e gentamicina durante 10 dias. Seguido em consulta durante 12 meses sem novas infecções e com progressão estaturo-ponderal adequada.

**Caso 2:** Três meses, sexo masculino, com linfadenopatia axilar 15x20mm. Reacção de Mantoux 18 mm. Por persistência da adenopatia foi submetido a drenagem e curetagem aos cinco meses e novamente aos 5,5 meses, com encerramento da ferida operatória aos oito meses. Clinicamente bem aos 10 meses.

**Caso 3:** Sete meses, sexo masculino, referenciado por linfadenopatia axilar, 30x30 mm, dolorosa. Reacção de Mantoux 12 mm. Por persistência da adenopatia foi submetido a drenagem e curetagem aos 12 meses com boa evolução pós-operatória. Alta aos 16 meses, sem intercorrências.

**Caso 4:** Nove meses, sexo masculino, internado por linfadenopatia axilar supurada. Foi submetido a curetagem e antibioticoterapia com flucloxacilina durante 15 dias com boa evolução. Reacção de Mantoux anérgica. Seguimento até aos 38 meses com boa progressão estaturo-ponderal e sem novas infecções.

**Caso 5:** Treze meses, sexo masculino, referenciado por linfadenopatia axilar, 30x30 mm, com dois meses de evolução. A reacção de Mantoux foi 14 mm. Por persistência da adenopatia foi submetido a drenagem e curetagem aos 17 meses com boa evolução pós-operatória. Seguimento até aos 26 meses sem intercorrências.

**Caso 6:** Quatro meses, sexo feminino, referenciada por linfadenopatia axilar, 30x30 mm e supraclavicular esquerda, 20x20 mm. Internamento aos 5,5 meses por drenagem espontânea da adenopatia axilar pelo que foi submetida a curetagem e excisão ganglionar. O exame histológico foi inconclusivo, mas PCR para *Mycobacterium tuberculosis complex* foi positiva. Por não se poder excluir doença sistémica, pelo envolvimento ganglionar exuberante, mau estado geral e suspeita de envolvimento ganglionar à distância a doente foi também submetida a terapêutica antibacilar tripla (isoniazida, rifampicina e etambutol) durante nove meses. A doente mantém-se em seguimento em consulta, tendo tido novo internamento aos 20 meses por infecção aguda a CMV (caracterizada por síndrome febril, paresia facial periférica, cervicalgia e prostração). Não foi documentada imunodeficiência até à data e a criança encontra-se actualmente assintomática aos cinco

anos.

Foi efectuado a todos os doentes hemograma, serologias para HIV 1 e 2, contagem de populações linfocitárias, doseamento de imunoglobulinas, e estudo da fagocitose e capacidade oxidativa neutrófilos, e adicionalmente no caso seis, doseamento CD119 e investigação de defeito do eixo IL-12/IL-23 – IFNg que não revelaram alterações.

## DISCUSSÃO

A incidência de reacções adversas à BCG é baixa, ainda que seja provavelmente subestimada, dada a benignidade da maioria dos casos. Na casuística apresentada a evolução foi favorável em todos os casos: um sem tratamento específico; quatro submetidos a curetagem; um submetido a excisão ganglionar e tratamento antibacilar durante nove meses. O isolamento de bactérias piogénicas em casos de BCGite supurada<sup>8</sup>, pode justificar a antibioticoterapia empírica com flucloxacilina efectuada em dois casos com supuração espontânea. Em relação à investigação

imunológica, nos seis casos a rentabilidade foi nula.

Baseados na literatura e na limitada série que apresentamos propomos as seguintes orientações diagnósticas e terapêuticas (figura 1 e 2):

### 1. História clínica/Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico de **BCGite** é clínico<sup>4,9</sup>. Na criança previamente saudável, filha de mãe seronegativa para o VIH e com boa progressão estatura-ponderal, o achado de linfadenite axilar (raramente supraclavicular ou cervical) ipsilateral ao local de inoculação da BCG, sem outra causa identificável, é suficiente para fazer o diagnóstico, na ausência de febre, adenopatia dolorosa e/ou sintomas constitucionais<sup>8,9</sup>. A ecografia de partes moles pode ser útil na avaliação de nódulos com flutuação para identificar a presença ou não de pus/liquefacção central. Se presente, pedir avaliação por Cirurgia Pediátrica para eventual abordagem cirúrgica. A investigação subsequente com hemograma, radiografia torácica, prova de Mantoux é pouco rentável e não está indicada<sup>8</sup>; exame directo e microbiológico do aspirado ganglionar pode corroborar o

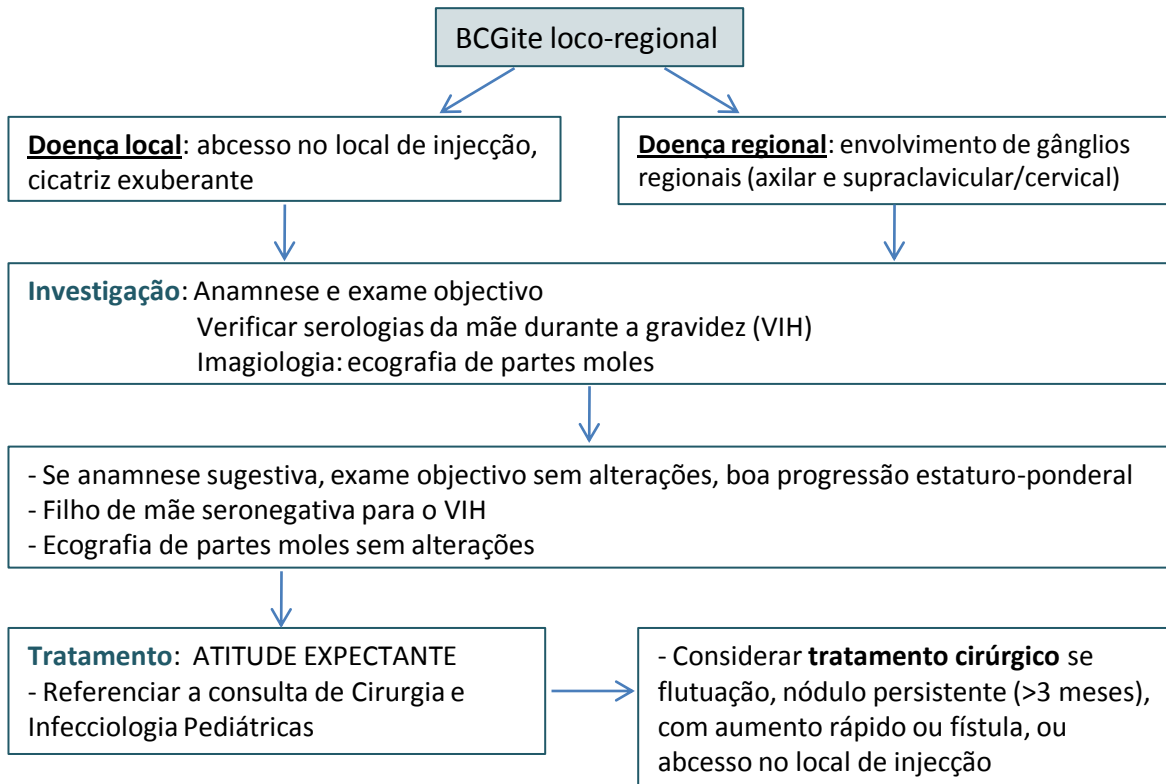


Fig. 1 - Fluxograma para investigação de caso de BCGite loco-regional.

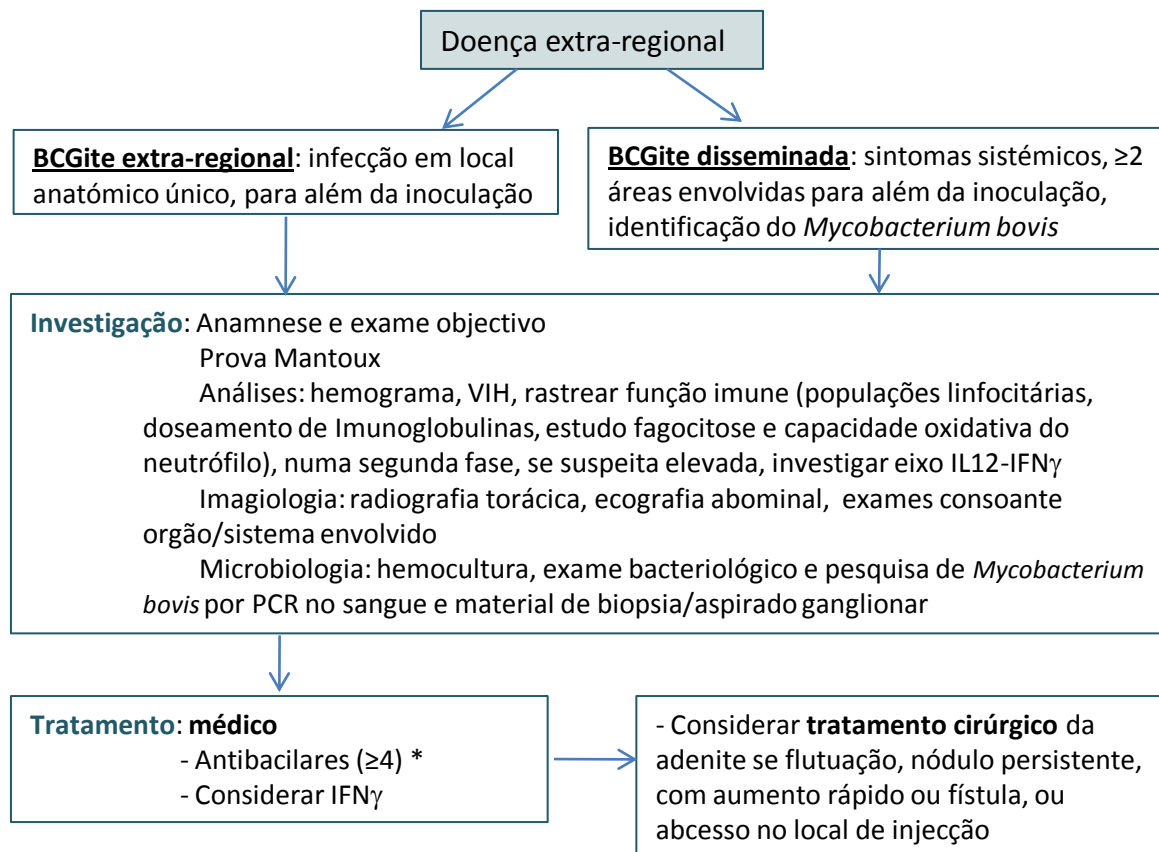


Fig. 2 - Fluxograma para investigação de caso de BCGite extra-regional ou disseminada. \* durante dois meses ou até exclusão de tuberculose

diagnóstico clínico nos casos duvidosos.

A incidência de **doença disseminada** é extremamente baixa (0,19-2 casos/milhão de vacinados)<sup>5,9</sup> mas com elevada taxa de mortalidade e na grande maioria dos casos associada a imunodeficiência primária ou adquirida<sup>6,10</sup> com defeitos graves das células T (como linfopenia CD4 idiopática), Imunodeficiência Combinada Grave (*Severe Combined Immunodeficiency Disease*, SCID), disfunção fagocitária (especialmente Doença Granulomatosa Crónica) e defeitos do eixo IL-12/IL-23 – IFN $\gamma$  (IFN $\gamma$ R1, IFN $\gamma$ R2, IL-12p40, défice cadeia b1 do receptor IL-12 e IL-23, STAT $_1$ )<sup>9,11</sup>. Na presença de **BCGite extra-regional** ou **disseminada** deve ser rastreada a função imune (incluindo serologia VIH), perdida função hepática para monitorizar toxicidade à terapêutica e investigações adicionais consoante foco extra-regional da doença (por exemplo radiografia do esqueleto ou ecografia abdominal)<sup>6</sup>. A infecção pelo BCG *Mycobacterium bovis* deve ser confirmada através de métodos culturais ou moleculares<sup>6</sup>.

Dada a ocorrência de BCGite ser uma reacção adversa

a uma vacina todos os casos devem ser reportados às entidades reguladoras.

## 2. Terapêutica

A abordagem das complicações relacionadas com a vacinação com BCG é controversa e não é consensual<sup>3,9,12,13</sup>. A maioria das reacções adversas à vacina é auto-limitada pelo que se recomenda atitude expectante e explicação aos pais da natureza benigna da situação<sup>13</sup>. O tratamento farmacológico da **BCGite** não reduz risco de supuração<sup>12,13</sup>. O tratamento cirúrgico deve ser considerado nos casos em que existe flutuação, nódulo persistente (>3 meses)<sup>13</sup> com aumento rápido, fístula, ou infiltração cutânea ou abscesso no local de injeção uma vez que acelera o processo de cicatrização e regressão da doença<sup>14,15</sup>. A abordagem cirúrgica é também controversa e depende da extensão da doença. Pode consistir em aspiração por agulha, curetagem ou excisão ganglionar<sup>6,8,14,15</sup>. Alguns autores sugerem aspiração por agulha precoce para prevenir a ocorrência de perfuração espontânea e fistulização, reservando a excisão

ganglionar para os casos supurados<sup>6,8,14,15</sup>.

Na **BCGite extra-regional** ou **disseminada** (suspeita ou confirmada) deve ser iniciada terapêutica com  $\geq 4$  antibacilares (incluindo pirazinamida até exclusão de Tuberculose) durante nove meses<sup>5,6</sup>. Para além do tratamento cirúrgico nas circunstâncias descritas na BCGite, pode ser necessário outro tipo de intervenção consoante o envolvimento dos diferentes órgãos e sistemas. Considerar também tratamento com IFNg.

Nos casos de **Imunodeficiência** documentada, nas crianças seropositivas para o VIH ou imunocomprometidas, com BCGite local, extra-regional ou disseminada deve ser iniciado tratamento farmacológico com  $\geq 4$  antibacilares (isoniazida 15-20 mg/Kg/dia, rifampicina 20 mg/Kg/dia, pirazinamida 20-25 mg/Kg/dia durante dois meses ou até exclusão de tuberculose, etambutol 20-25 mg/Kg/dia e ofloxacina 15 mg/Kg/dia ou ciprofloxacina 30 mg/Kg/dia)<sup>6</sup>. O tratamento farmacológico deve ser ajustado ao TSA assim que este estiver disponível. Considerar tratamento cirúrgico da adenite como nos casos de BCGite simples. Deve ser ainda monitorizada a toxicidade destes fármacos e iniciada HAART (*highly active anti-retroviral therapy*) nos doentes VIH se ainda não a iniciaram. Preferencialmente, e pelo risco aumentado de toxicidade, o início da terapêutica antiretroviral deve ser protelado por quatro semanas. Nos casos de SCID, na BCGite local iniciar isoniazida e rifampicina, continuar terapêutica até reconstituição imunológica completa após transplante de células estaminais hematopoiéticas; na BCGite regional iniciar três anti-bacilares seguido de profilaxia com dois anti-bacilares como na doença local; e na BCGite extra-regional ou disseminada: iniciar  $\geq 4$  anti-bacilares até recuperação do doente seguido de profilaxia com dois anti-bacilares como na doença local/regional<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Na criança com BCGite, com boa progressão ponderal, sem sinais de infecção sistémica e com envolvimento de apenas um território ganglionar loco-regional, recomendamos uma atitude diagnóstica e terapêutica expectante. A tranquilização dos pais é fundamental para evitar medidas desnecessárias e não desprovidas de efeitos adversos.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION: position paper. BCG Vaccine. WER, 2004;79(4):27-38
2. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE: Circular Normativa nº08/DT de 21/12/2005. Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 2006
3. BOLGER T, O'CONNELL M, MENON A, BUTLER K: Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland. Arch Dis Child 2006;91:594-7
4. GORAYA JS, VIRDI VS: Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. Postgrad Med J 2002;78:327-9
5. TALBOT EA, PERKINS MD, SILVA SF, FROTHINGHAM R: Disseminated Bacille Calmette-Guérin Disease After Vaccination: Case Report and Review. Clin Infect Dis 1997;24:1139-46
6. HESSELING AC, RABIE H, MARAIS BJ et al: Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis 2006;42(4):548-5
7. BERNATOWSKA EA, WOLSKA-KUSNIERZ B, PAC M, KURENKO-DEPTUCH M et al: Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. Emerg Infect Dis 2007;13(5):799-801
8. GORAYA JS, VIRDI VS: Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. Postgrad Med J 2002;78(920):327-9
9. SAMILEH N, AHMAD S, FARZANEH A, SHAHNAZ R, LIDA F, MOHAMMAD N: Immunity status in children with Bacille Calmette-Guérin adenitis. A prospective study in Tehran, Iran. Saudi Med J 2006;27(11):1719-24
10. CASANOVA JL, BLANCHE S, EMILE JF et al: Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. Pediatrics 1996;98(4 Pt 1):774-8
11. ELLOUMI-ZGHAL H, BARBOUCHE MR, CHEMLI J et al: Clinical and genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive susceptibility to disseminated Mycobacterium bovis bacille calmette-guérin infection. J Infect Dis 2002;185(10):1468-75
12. GORAYA JS, VIRDI VJS: Treatment of BCG-lymphadenitis-a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2001;20:632-4
13. FITZGERALD JM: Management of Adverse Reactions to Bacille Calmette-Guérin Vaccine. CID 2000;31(Suppl 3):S75-6
14. HENGSTER P, SÖLDER B, FILLE M, MENARDI G: Surgical Treatment of Bacillus Calmette Guérin Lymphadenitis. World J Surg 1997;21(5):520-3
15. BANANI SA, ALBORZIA: Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. Arch Dis Child 1994;71:446-7
16. Diagnostic criteria for BCG disseminated infections in Primary Immunodeficiencies: [www.esid.org/downloads/BCG.doc](http://www.esid.org/downloads/BCG.doc), "Diagnostic criteria for PID". 2008 [Acedido em 20 de Abril de 2008]

