



## **TUBERCULOSE GANGLIONAR ASSOCIADA À IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA APÓS VACINAÇÃO DE LACTENTE COM BCG: RELATO DE CASO**

*Lymph Node tuberculosis associated with primary immunodeficiency after BCG vaccination in an infant: case report*

Camila de Oliveira Camillo<sup>1</sup>, Priscila Guerra<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Serviço de Pediatria. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF). Bragança Paulista, SP.

### **Resumo**

**Introdução:** As reações adversas após a vacinação com BCG são raras. No entanto, indivíduos imunocomprometidos e, em particular, pacientes com imunodeficiências primárias, são propensos a desenvolver complicações derivadas da vacina. **Objetivo:** Relatar um caso de tuberculose ganglionar em lactente após vacinação com BCG, associada à imunodeficiência primária, atendido em nosso Serviço. **Método:** Tratou-se de caso único, atendido no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus – HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista – SP. A autorização da mãe para descrição do caso, responsável legal pelo bebê descrito, foi registrada por meio da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. **Relato do Caso:** Tratou-se de um lactente de 7 meses de idade com tuberculose ganglionar após vacinação com BCG, associada à imunodeficiência primária, atendido em nosso Serviço. Durante a internação houve piora do quadro, com necessidade de intubação orotraqueal, e a despeito da adequação da terapia medicamentosa, incluindo antibioticoterapia e imunoglobulina humana, além de internação em UTI pediátrica, não houve melhora do quadro, e o paciente veio a óbito. **Conclusão:** A tuberculose ganglionar após vacinação por BCG é uma condição rara e de difícil diagnóstico em Pediatria. Devido a sua associação com os estados de imunodeficiência primária, o rastreamento dessa condição se mostra importante, visto que poderá identificar de imediato os recém-nascidos susceptíveis. O diagnóstico precoce por meio do rastreamento permitiria a realização de uma avaliação individualizada dos riscos relacionados à não-vacinação, assim como aqueles que porventura possam surgir em decorrência da aplicação da vacina.

**Palavras-chave:** Ginecologia. Obstetrícia. Tuberculose Ganglionar. Lactação. Vacinação. BCG.

### **Abstract**

**Background:** Adverse reactions after BCG vaccination are rare. However, immunocompromised individuals and, in particular, patients with primary immunodeficiencies, are likely to develop vaccine-derived complications. **Aim:** To report a case of lymph node tuberculosis in an infant after vaccination with BCG, associated with primary immunodeficiency, seen at our Service. **Method:** This was a single case, seen at the Pediatrics Service of the Hospital Universitário São Francisco at Providência de Deus – HUSF, located in the city of Bragança Paulista – SP, Brazil. The mother's authorization to describe the case, the legal guardian of the baby described, was registered by signing an informed consent form. **Case Report:** This was a 7-month-old infant with lymph node tuberculosis after vaccination with BCG, associated with primary immunodeficiency, who was treated at our Service. During hospitalization, the condition worsened, requiring orotracheal intubation, and despite



the adequacy of drug therapy, including antibiotic therapy and human immunoglobulin, in addition to hospitalization in the pediatric ICU, there was no improvement in the condition, and the patient died. Conclusion: Lymph node tuberculosis after BCG vaccination is a rare condition and difficult to diagnose in Pediatrics. Due to its association with primary immunodeficiency states, screening for this condition is important, as it can immediately identify susceptible newborns. Early diagnosis through screening would allow for an individualized assessment of the risks related to non-vaccination, as well as those that may arise as a result of the application of the vaccine.

**Keywords:** Gynecology. Obstetrics. Lymph Node Tuberculosis. Lactation. Vaccination. BCG.

### Introdução

A vacinação com *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) é recomendada em locais com incidência elevada de tuberculose (TB), assim como naqueles onde a hanseníase é considerada uma doença endêmica, bem como onde existem casos de úlcera de Buruli. Trata-se de uma vacina que utiliza vírus vivos atenuados, considerada segura e eficaz, utilizada para prevenir as formas graves de TB, como por exemplo, a meningite tuberculosa infantil e a tuberculose miliar, assim como também fornece proteção contra a hanseníase. Normalmente é aplicada em dose única em todos os neonatos saudáveis logo após o nascimento. Na impossibilidade de vacinação, a BCG deve ser administrada na primeira oportunidade, não devendo ser adiada a fim de proteger a criança antes que ocorra a exposição à infecção (WHO, 2018).

Até o ano de 2014, aproximadamente 4 bilhões de doses de BCG já haviam sido aplicadas em todo o mundo. Desde a década de 1960, a BCG tem sido administrada rotineiramente na maioria dos países. A vacinação atinge aproximadamente 120 milhões de pessoas anualmente, a maioria recém-nascidos, por meio de programas nacionais de imunização infantil. Todavia, apesar de seu efeito protetor comprovado contra meningite e tuberculose disseminada em crianças, a vacina não previne a infecção primária e, mais importante, não previne a reativação da infecção pulmonar latente, a principal fonte de disseminação bacilar na comunidade, sendo seu efeito, portanto, limitado (MARCIANO et al., 2014).

As reações adversas após a vacinação com BCG são raras. No entanto, indivíduos imunocomprometidos e, em particular, pacientes com imunodeficiências primárias, são propensos a desenvolver complicações derivadas da vacina (FEKRVAND et al., 2020). A prevalência de complicações associadas à BCG na população em geral pode variar amplamente, dependendo do país que faz a notificação e da cepa de vacina utilizada. No entanto, relatos de 1 em 2.500 vacinados apresentam complicações localizadas, e 1 em 100.000 apresentam complicações disseminadas. Ainda, em pacientes com diagnóstico de imunodeficiência severa, a prevalência de complicações associadas à BCG é estimada como sendo maior do que na população em geral (MARCIANO et al., 2014; YAO et al., 2013).

As imunodeficiências primárias (PIDs) correspondem a um grupo heterogêneo de mais de 350 doenças hereditárias, que geram defeitos intrínsecos em um ou mais componentes do sistema imunológico. São comumente associadas a um amplo espectro de manifestações, incluindo aumento da suscetibilidade à infecção, autoimunidade / distúrbios auto inflamatórios e desregulação imunológica (FEKRVAND et al., 2020).

A tuberculose na infância é clinicamente desafiadora, embora seja uma doença evitável e tratável. Os fatores de risco dependem da idade e do estado de imunidade, e a forma mais comum de tuberculose pediátrica é a doença pulmonar, que representa mais da metade dos casos. Já a tuberculose



extrapulmonar envolve a infecção do sistema nervoso central, sistema gastrointestinal, árvore hepatobiliar, sistemas renal e musculoesquelético, assim como dos nódulos linfáticos (KRITSANEEPAIBOON et al., 2017). Particularmente, a disseminação da tuberculose para os nódulos linfáticos é conhecida, na clínica, como tuberculose ganglionar, sendo esta uma condição associada na maioria dos casos à presença de imunodeficiências primárias concomitantes à TB.

### **Objetivo**

Relatar um caso de tuberculose ganglionar em lactente após vacinação com BCG, associada à imunodeficiência primária, atendido em nosso Serviço.

### **Método**

Trata-se do relato de um caso único, atendido no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus – HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista – SP. A autorização da mãe para descrição do caso, responsável legal pelo bebê descrito, foi registrada por meio da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF, e aprovado segundo parecer consubstanciado número 5.075.616 de 03 de novembro de 2021 por atender as diretrizes previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde quanto aos aspectos éticos e legais das pesquisas envolvendo seres humanos.

### **Relato do Caso**

Paciente B. D. O. I., 7 meses de idade. Deu entrada no Serviço de Pediatria do HUSF no dia 28 de setembro de 2020, tendo sido encaminhado pelo ambulatório de Alergologia do mesmo hospital, devido a quadro de perda de peso acentuada há 3 semanas. A mãe referiu que, desde o nascimento, o lactente apresentava dificuldade de ingestão de leite materno, e já no início foi introduzida fórmula infantil para complementar a dieta. Também foi relatado ganho de peso insatisfatório. Após um mês de vida, o paciente continuou com quadro de baixo ganho ponderal, regurgitações e diarreia, aventando a possibilidade de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), sendo introduzido *Neocate* e domperidona, todavia sem melhora dos sintomas e com desenvolvimento de anemia carencial em tratamento.

Ao atendimento de Pediatria foi notada linfonodomegalia palpável em região axilar direita, além de abdome distendido e linfonodos periumbilicais e inguinais bilateralmente palpáveis. À admissão foi levantada a hipótese de erro inato de metabolismo e anemia carencial. Em internação o paciente ficou em enfermaria pediátrica, quando então recebeu sintomáticos e ceftriaxone endovenoso. Foi solicitada a dosagem das imunoglobulinas, além de outros exames laboratoriais de rotina. Realizou-se uma expansão de volume com soro fisiológico a 0,9%. No terceiro dia de internação hospitalar, após solicitação de tomografia computadorizada (TC) de pescoço, tórax e abdome, foram identificadas linfonodomegalias abdominopélvicas viscerais e parietais difusas, com destaque para a presença de uma massa linfonodal periaórtica e cava lateral, com áreas de condensação / atelectasia de parênquima pulmonar em seu aspecto basilar lateral, tendendo à simetria. Assim, optou-se por trocar ceftriaxone por ampicilina e gentamicina, tendo sido discutido caso com a cirurgia pediátrica a possibilidade de biópsia de linfonodo.

Ainda no aguardo dos resultados dos exames laboratoriais, no dia 30 de setembro de 2021 foi realizada biópsia de linfonodo axilar direito em centro cirúrgico. Nesse período, o paciente aceitava



pouca dieta, mantendo o mesmo peso do início da internação, e apresentando vômitos recorrentes. Já no quinto dia de internação, aguardando o resultado da biópsia e das sorologias e exames laboratoriais com as dosagens de imunoglobulinas, o paciente mantinha quadro de diarreia e vômitos, passando a não aceitar dieta via oral. Foi prescrito repositor de flora (*Floratil*) e omeprazol, e realizada checagem da carteira de vacinação (sem atrasos vacinais). Dados dos exames pré-natais relataram infecção por citomegalovírus autoimune, susceptibilidade à toxoplasmose, com demais sorologias negativas (Erro inato do metabolismo? TORCHS (toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovirose, herpes e sífilis)? Tuberculose? Imunodeficiência? Síndrome desabsortiva? Adenomegalia a esclarecer?).

No dia 04 de setembro de 2020, às 14 horas, a equipe de pediatria recebeu a informação do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) que o resultado da biópsia de linfonodo veio detectável para *Mycobacterium tuberculosis* sensível à rifampicina, sendo realizada a notificação compulsória. A mãe negava quaisquer sintomas da doença, sendo prescritas rifampicina / pirazinamida / isoniazida. Já no oitavo dia de internação, o paciente apresentava regular estado geral, ainda desnutrido, desidratado e descorado, aguardando liberação de medicações para tuberculose (TB), além de discussão com a Infectologia para fechamento do quadro de imunodeficiência. Nesse período, o paciente apresentou tosse seca esporádica, com secreção hialina.

No 12º dia, ocorreu um quadro de taquidispneia, taquicardia e queda da saturação de oxigênio (SO<sub>2</sub>) para 74%. O paciente apresentou-se descorado 2+, desidratado 2+ e desnutrido 2+, tendo sido colocado em tenda (15 litros / minuto), mantendo desconforto respiratório, e hipoatividade. Neste momento foi solicitada vaga na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica, sendo então mantido em isolamento e em jejum, com soro de manutenção, permanecendo ainda no aguardando de medicações para tratamento da TB, que foram recebidas apenas em 09 de novembro de 2020. Foram solicitados Hemoglobina Corpuscular Média (HMC) e novos exames laboratoriais, sendo o paciente mantido em Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP).

Em discussão com a Infectologia, decidiu-se pela antibioticoterapia com vancomicina e meropenem, além de *Osetamivir*. Enquanto era aguardado o resultado de uma nova TC de tórax, foi realizado um concentrado de hemácias. À noite, houve evolução para um quadro grave com piora do padrão respiratório, sendo necessária intubação orotraqueal (IOT) e ventilação pulmonar mecânica (VPM). O resultado da TC de tórax mantinha os mesmos padrões de imagem anteriores, porém, com maior liquefação e necrose. Nesse período, e sempre em acompanhamento com a CIPE, foi mantida conduta expectante e a internação na UTI, sem melhora do estado geral e presença de cianose de extremidades.

O quadro evoluía de forma desfavorável e com piora acentuada. O paciente foi mantido com nutrição parenteral periférica (NPP), sedação contínua, analgesia, vancomicina / meropenem, rifampicina / pirazinamida / isoniazida / amicacina / levofloxacina. No dia 19 de novembro de 2021, foi administrada imunoglobulina humana, com necessidade do uso de drogas vasoativas, insulina regular e furosemida, além de novo concentrado de hemácias, correção de bicarbonato e hidrocortisona. Após várias tentativas de manter a estabilidade hemodinâmica, o paciente evoluiu com quadro irreversível e parada cardiorrespiratória, tendo sido realizada reanimação, incluindo o uso das drogas em doses máximas, todavia sem sucesso, evoluindo a óbito no período da manhã. Após o óbito, o laudo dos exames realizados em 27 de novembro de 2020 demonstrou TREC's indetectável, com resultado alterado menor do que 25 / uL, e KREC's de 136/uL.

Após um período, a mãe do paciente relatado teve uma nova gestação, sendo acompanhada já de início no pré-natal de alto risco. Após o nascimento, o recém-nascido, do sexo masculino, foi



diagnosticado com imunodeficiência grave. Sendo assim, a partir dos 40 dias de vida foi iniciada terapia com fluconazol, aciclovir e Bactrim. O mesmo receberá gamaglobulina mensalmente, além de acompanhamento especial em nosso Serviço. A vacina BCG não foi aplicada, e o mesmo receberá vacinas especiais pelo CRIE. Por fim, a amamentação com leite materno foi proibida, visto que a mãe é IgG positiva para citomegalovírus.

### Discussão

Este relato apresentou o caso de um lactente de 7 meses de idade com tuberculose ganglionar após vacinação com BCG, associada à imunodeficiência primária, atendido em nosso Serviço. Durante a internação houve piora do quadro, com necessidade de intubação orotraqueal, e a despeito da adequação da terapia medicamentosa, incluindo antibioticoterapia e imunoglobulina humana, além de internação em UTI pediátrica, não houve melhora do quadro, e o paciente veio a óbito.

As complicações infecciosas são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com imunodeficiência primária, e a prevenção de doenças infecciosas por vacinas está entre as medidas de saúde mais eficazes, principalmente para esses indivíduos. No entanto, as pessoas imunocomprometidas variam em seu grau de imunossupressão e suscetibilidade à infecção e, portanto, representam uma população heterogênea no que diz respeito à imunização. Até o momento, não há evidências bem estabelecidas para o uso de vacinas em pacientes imunodeficientes, e as indicações não estão claramente definidas, mesmo na maioria das diretrizes preparadas para fornecer recomendações para a vacinação ativa de indivíduos imunocomprometidos (MARTIRE et al., 2018).

É fato conhecido que pacientes imunocomprometidos têm suscetibilidade aumentada a infecções evitáveis quando submetidos à vacinação. Dessa forma, a vacinação é considerada uma questão crítica nesta população específica de indivíduos. As vacinas são geralmente classificadas como vivas *versus* vacinas inativadas, assim como vacinas de subunidade. Em geral, as vacinas inativadas são seguras em pacientes imunocomprometidos e devem ser administradas de acordo com o esquema de rotina, exceto quando for improvável que tenham qualquer benefício. Neste caso, devem ser citados os pacientes com deficiência de anticorpos grave ou imunodeficientes, além daqueles que estão recebendo terapia imunossupressora ou reposição de imunoglobulina. No entanto, vacinas viáveis geralmente apresentam o risco de causar doenças, especialmente em pacientes gravemente imunocomprometidos. Portanto, o uso de vacinas viáveis em indivíduos imunocomprometidos deve ser discutido, e a administração deve ser individualizada com base no risco estimado de infecções caso o paciente não seja vacinado *versus* os potenciais efeitos adversos da própria vacina (SOBH; BONILLA, 2016).

A vacinação com BCG tem grande impacto na prevenção de complicações graves da tuberculose. No entanto, em pacientes com imunodeficiências primárias (DIP), pode levar a complicações graves, como imunodeficiência combinada grave, doença granulomatosa crônica e suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana. Com o intuito de estudar a referida temática, Sohani et al. (2020) avaliaram 137 pacientes com DIP que apresentaram complicações após a vacinação com BCG. Como principais resultados, observou que a média de idade dos pacientes era de cinco anos, tendo sido identificada elevada incidência de pneumonia e hepatomegalia em pacientes com imunodeficiência combinada grave. Além disso, os dados imunológicos mostraram um aumento nas taxas gerais especialmente de linfócitos T, assim como do nível de imunoglobulinas em pacientes com doença granulomatosa crônica. A conclusão dos pesquisadores baseou-se no fato de que a alta taxa de pacientes portadores de DIP não diagnosticada predispõe os indivíduos a um elevado risco de



efeitos colaterais graves como resultado da vacinação com BCG, especialmente lactentes, com destaque para aqueles com menos de um mês de idade. Sendo assim, sugeriu-se o rastreamento e diagnóstico precoce das DIP antes de expor estes pacientes à vacinação BCG, especialmente para aqueles com história familiar prévia de imunodeficiência (SOHANI et al., 2020).

Segundo Pereira (2018), a tuberculose ganglionar é um dos grandes desafios em Pediatria. Trata-se de uma doença difícil de ser diagnosticada, especialmente devido à dificuldade de obtenção de amostras para análise laboratorial.

### **Conclusão**

A tuberculose ganglionar após vacinação por BCG é uma condição rara e de difícil diagnóstico em Pediatria. Devido a sua associação com os estados de imunodeficiência primária, o rastreamento dessa condição se mostra importante, visto que poderá identificar de imediato os recém-nascidos susceptíveis. O diagnóstico precoce por meio do rastreamento permitiria a realização de uma avaliação individualizada dos riscos relacionados à não-vacinação, assim como aqueles que porventura possam surgir em decorrência da aplicação da vacina.

### **Referências**

- FEKRVAND, S. et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 8, n. 4, p. 1371–1386, 1 abr. 2020.
- KRITSANEPAIBOON, S. et al. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis. *Pediatric Radiology*, v. 47, n. 10, p. 1249–1259, 1 set. 2017.
- MARCIANO, B. E. et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 133, n. 4, p. 1134–1141, 1 abr. 2014.
- MARTIRE, B. et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*, v. 36, n. 24, p. 3541–3554, 7 jun. 2018.
- PEREIRA, P. G. Caso Clínico: Tuberculose ganglionar em criança não vacinada com a vacina BCG. *Caso Clínico: Tuberculose ganglionar em criança não vacinada com a vacina BCG*. Anais. In: Caso clínico: tuberculose ganglionar em criança não vacinada com a vacina BCG. 29 jan. 2018. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/81894>>. Acesso em: 3 nov. 2021
- SOBH, A.; BONILLA, F. A. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 4, n. 6, p. 1066–1075, dez. 2016.
- SOHANI, M. et al. Evaluation of patients with primary immunodeficiency associated with Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications. *Allergologia Et Immunopathologia*, v. 48, n. 6, p. 729–737, dez. 2020.
- WHO. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations. *Vaccine*, v. 36, n. 24, p. 3408–3410, 7 jun. 2018.
- YAO, C.-M. et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004–2011). *Journal of clinical immunology*, v. 33, n. 3, p. 526–539, 2013.