

**SINDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCION INMUNE DESPUES DEL
INICIO DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL:**

LINFADENITIS POR BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN. REPORTE DE CASO

**IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME AFTER
INITIATION OF ANTIRRETROVIRAL THERAPY:**

LYMPHADENITIS BY CALMETTE-GUÉRIN BACILLE. CASE REPORT

Dra. Cintia Alejandra Falck Fuentes¹

Dr. Luis Enrique Jovel²

¹Médico Residente Primer Año ²Médico Pediatra Coordinador del Postgrado

Correspondencia: dra.cintiafalck@gmail.com

Resumen:

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es un desorden inmunológico en pacientes que inician TARGA y se define como una respuesta inmune exagerada a un antígeno latente durante la recuperación del sistema inmune, describe un grupo de síndromes clínicos que ha sido comúnmente observado en infecciones micobacterianas (TBC y M.A.I. diseminado) Toxoplasmosis cerebral, Criptococosis y otras infecciones oportunistas. Ocurre generalmente en los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento.

Palabras Clave: S.I.R.I. (Síndrome de Reconstitución Inmunológica), TARGA (Tratamiento Antirretroviral)

Abstract:

The inflammatory syndrome Immune reconstitution (IRIS) is an immune disorder in patients starting HAART and is defined as an exaggerated immune response to an dormant antigen for the recovery of the immune system , describes a group of clinical syndromes that have been commonly observed in mycobacterial infections (TB and MAI spread) cerebral Toxoplasmosis , Cryptococci's and other opportunistic infections . It usually occurs in the first three months after initiation of treatment.

Key Word: I.R.I.S. (Immunodeficiency Reconstitution Inflammatory Syndrome), HAART (Antirretroviral Therapy)

Antecedentes:

La vacuna BCG es una suspensión de bacilos vivos (Calmette-Guérin) que corresponde a una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, Se utiliza para prevenir formas graves de la enfermedad (tuberculosis meníngea o diseminada) en población infantil. Honduras es un país con alta tasa de endemidad por Tuberculosis por lo cual según las recomendaciones de nuestro Programa Ampliado de Inmunizaciones se administra la vacuna BCG a todos los recién nacidos. Debido a que la inmunidad sérica no juega ningún papel importante en la prevención de la tuberculosis, no existen marcadores serológicos de inmunidad contra la enfermedad. Es difícil estimar la respuesta a la vacunación con BCG y la duración de la inmunidad. Los estudios sobre eficacia de la vacuna se

fundamentan en determinar protección, es decir, la proporción de casos de tuberculosis evitados; para establecer esta cifra es necesario estimar correctamente el número de casos esperados, la intensidad de la exposición, el riesgo del huésped, etc. Clemens, Chuong y Feinstein, al revisar ocho investigaciones realizadas con el mayor rigor metodológico, concluyeron que la protección más probable que produce la BCG está entre 60% y 80% de los vacunados.

En el caso de pacientes cuyo estado inmunológico es desconocido o asintomático, la OMS recomienda que deba recibir la vacunación con BCG independientemente de su exposición al VIH, especialmente si se considera la alta endemicidad de la tuberculosis en poblaciones con una alta prevalencia de VIH. Recomendando seguir de cerca a aquellos lactantes que nacieron de madres infectadas con VIH y que recibieron la vacuna BCG al momento de nacer a fin de brindar tratamiento oportuno ante cualquier complicación relacionada con la BCG. La OMS ha descrito los efectos adversos asociados a la vacunación con el *Bacilo de Calmette Guerin* y entre ellos menciona ó la Enfermedad generalizada por BCG o BCGítis generalizada. Esta consecuencia reconocida pero poco común ha sido observada en individuos con inmunodeficiencia severa. Se piensa que el riesgo (mortal y no mortal) está entre 1,56 y 4,29 casos por millón de dosis. Esto se basa en datos previos a la presencia de VIH. Sin embargo, la incidencia exacta está en debate ya que pocos centros son capaces de diferenciar el BCG de *Mycobacterium bovis* de otras formas de *Mycobacterium* en pacientes con enfermedad generalizada.

El espectro de efectos adversos después de la vacunación con BCG en un paciente sin datos de inmunosupresión incluye ulceración persistente y alta del sitio de vacunación, linfadenitis regional con o sin supuración y / o fistulización, y la BCGítis.

Actualmente se han descrito el espectro de acontecimientos adversos BCG en el ámbito del VIH. La vacunación con BCG aumenta significativamente el riesgo para la enfermedad diseminada, formación de absceso en el sitio de Vacunación y / o adenitis supurativa regional después del comienzo de TARGA.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es un desorden inmunológico observado comúnmente en pacientes que inician TARGA tanto en adultos como en niños y se define como una respuesta inmune exagerada a un antígeno latente durante la recuperación del sistema inmune que ocurre en los primeros tres meses tras el inicio de la terapia antirretroviral; relacionándose con manifestaciones inflamatorias de severidad variables relacionada a agentes infecciosos vivos o muertos o sus antígenos en pacientes inmunosupresos.

A continuación se presenta un caso clínico de un paciente atendido en el Centro de Atención Integral del Hospital Mario Rivas, diagnóstico y manejo.

Presentación del Caso:

Se trata de lactante femenina de 8 meses de edad procedente de La Ceiba, Atlántida , Producto de primer embarazo de madre de 26 años de edad, parto vía

cesárea por oligoamnios, madre desconocía el diagnóstico de VIH durante el embarazo y dio lactancia materna a la paciente durante 3 meses, además siguió esquema de vacunación establecido por el programa ampliado de inmunizaciones, aplicando BCG al nacimiento.

Paciente ingresó a Hospital privado en La Ceiba, Atlántida el 03/02/12 con diagnóstico de Neumonía Grave desarrollando falla respiratoria recibiendo manejo durante 12 días en la unidad de cuidados intensivos de ése centro requiriendo ventilación mecánica.

En ésa institución se realizó diagnóstico de inmunodeficiencia adquirida (VIH+) con una carga viral en ése momento de 2,500,000 copias/ml, CD4+: 45 cel/ml e inició terapia antirretroviral en la Ceiba con AZT, 3TC, EFV.

Posteriormente fué trasladada a la UCIP del Instituto Hondureño de Seguridad Social donde se le realiza diagnóstico de neumonía por *neumocistys jyrovecii*. Se realizaron estudios para tuberculosis (Zhiel Nielsen y cultivos) negativos #3, PPD: anérgica. Hospitalizada en dicha institución durante 1 mes.

Asiste por primera vez al Centro de Atención Integral del Hospital Mario Rivas el 15 de Mayo del 2012, referida del Instituto Hondureño de Seguridad Social para manejo y seguimiento. Al examen físico en la primera evaluación se encuentra Adenomegalia Axilar izquierda y adenomegalia de 1-2 cm en cuello.

Imagen 1



Imagen 2



Ulceración en el sitio de BCG con absceso axilar ipsilateral (edad: 8 meses)

Imagen 3



Imagen 4



Absceso ulcerado con drenaje y fase cicatrizal (edad: 15 meses)

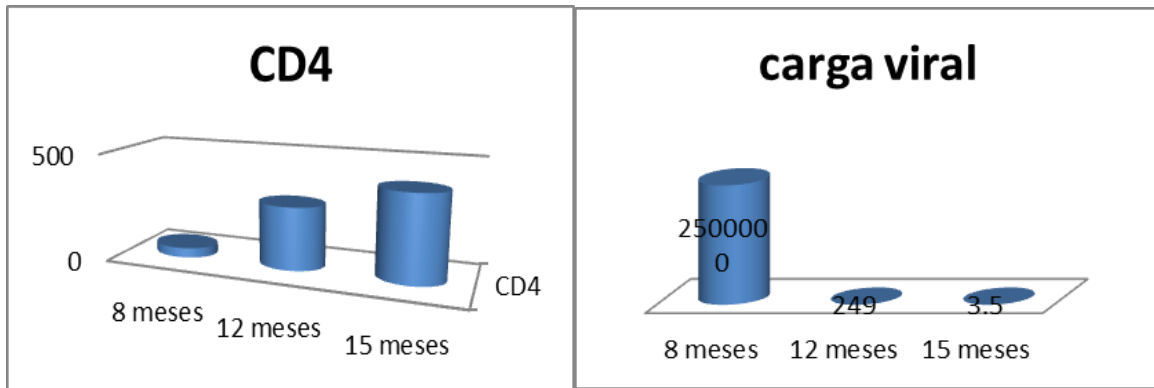
Se le diagnosticó: VIH/C3 y se continúa tratamiento: AZT, 3TC, EFV, Trimetoprim sulfametoxazol.

En mayo del 2012 asiste a control y se observa adenitis en cuello y región axilar

(asociada a la vacuna): BCG ítis. Se deja manejo con isoniacida por 9 meses y se agrega diagnóstico de probable Síndrome de reconstitución inmune (SIRI). En Julio 2012 Paciente con notable mejoría en peso y clínicamente se aprecia nuevo crecimiento de reacción a la BCG en cara posterior del hombro izquierdo, las lesiones previas están elevadas y en proceso de cicatrización, no hay visceromegalias, el conteo de CD4 del 14/06/2012 fue de 290 células lo que confirma diagnóstico de síndrome de reconstitución inmune. En Septiembre del 2012 se recibe nueva carga viral con 241 copias/ml. En Enero 2013 Paciente completo tratamiento con isoniacida. Al examen físico con lesiones cicatriciales de becegeítis.

Gráfico 1

Gráfico 2



Conteo de CD4 y Carga Viral de la paciente durante su tratamiento.

Discusión:

En un estudio realizado por J.J. Nutall y cols. realizado en África definen la enfermedad por BCG localizada así: ulceración persistente, absceso o fístula limitada al lugar de la vacuna BCG, o linfadenopatía ampliada o supurativa de la

axila derecha. (BCGÍTIS). Enfermedad por BCG regional progresiva a se definió como a una linfadenopatía supurativa con o sin fístula la cual se extendía más allá de la axila. Sospecha de infección diseminada por BCG se definió como la identificación de *M. bovis* la BCG de linfadenitis regional supurada y muestras de lavado gástrico en el mismo paciente con un síndrome clínico compatible. El estudio sugirió que aproximadamente el 6% de los niños infectados por el VIH que reciben la vacuna la BCG intradérmica al nacer pueden desarrollar complicaciones clínicamente significativas después de iniciar el TARGA.

El SIRI presenta dos cuadros clínicos: la de una infección enmascarada en un paciente que luce clínicamente estable o el empeoramiento de una infección oportunista por la cual el paciente recibió tratamiento previo.

En Tailandia realizaron un estudio de seguimiento para determinar la incidencia de las manifestaciones clínicas del síndrome de reconstitución inmune en pacientes severamente inmunosupresos que iniciaron TARGA se observó que de los 32 episodios de SIRI el 43,7% fueron causadas por *Mycobacterium spp.* Todos los pacientes presentaban infección localizada en los ganglios linfáticos, tejidos subcutáneos o submucosos o pulmones. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por *Mycobacterium No tuberculosis* en el estudio fueron: infección pulmonar o abdominal, nódulos subcutáneos o linfadenitis periférica.

El tratamiento definitivo de estos niños varía y no existen directrices para el tratamiento de la adenitis BCG debido a SIRI. Las opciones de manejo en niños infectados van desde el tratamiento conservador, drenaje quirúrgico,

administración de fármacos anti-TB o una combinación de medicamentos y la cirugía. Un estudio aleatorizado y controlado con placebo en niños jamaicanos inmunocompetentes evaluó el uso de eritromicina vía oral y terapia local instilando isoniazida en la lesión y demostró que la eritromicina oral es más eficaz que el placebo pero menos eficaz que la isoniazida intranodal en la resolución de la linfadenitis no supurativa por BCG.

El manejo de esta complicación sigue siendo controvertida y la opción de tratamiento es probable que sea que dependiente del estado clínico del niño y la evaluación del médico a cargo. La Organización Mundial de la Salud sugiere drenaje y la instilación directa de un anticuerpo o medicamentos contra la tuberculosis en la lesión de los ganglios o nodos fistulados. La escisión quirúrgica, aunque probablemente curativo conlleva riesgos asociados con la anestesia general y debe limitarse a los casos en los que la aspiración con aguja no esté recomendada por ejemplo, ganglios multiloculares o supurativos con formación sinusal.

En el caso de nuestra paciente se asoció el diagnóstico de SIRI por la clínica característica en la cual se observa una aparición de una sintomatología florida tras una rápida recuperación del sistema inmune demostrado en el rápido aumento de los CD4 asociado a una caída de la carga viral (demostrado en la grafica). Decidimos dar tratamiento conservador con Isoniacida ya que esta descrito en la literatura como opción a tratamiento, la paciente tuvo una evolución favorable hasta la recuperación completa de la clínica y del sistema inmune.

Debemos tener en cuenta que todos los lactantes infectados por el VIH y los niños pequeños que recibieron la vacuna BCG antes de comenzar la TARGA deben llevar un estrecho seguimiento de las complicaciones de BCG en particular durante los primeros 3-6 meses de tratamiento.

Con la notoria mejoría de la supervivencia de los pacientes con VIH cada día se puede observar múltiples y diversos efectos adversos o complicaciones como el SIRI por lo que debe tenerse en mente la presencia de SIRI en todos los niños que se inician TARGA que tienen inmunosupresión severa.

Bibliografía:

1. J Dunkley-Thompson^{1,3}, RB Pierre. Bacille Calmette-Guérin Lymphadenitis and Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected Children on Antiretroviral Therapy in Jamaica. West Indian Med J 2008; 57 (3): 302
2. Blázquez Gamero*, B. Santiago García, P. Rojo Conejo y L.I. González-Granado. BCGitis due to immune reconstitution in an HIV positive child. Sección de Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
3. Thanyawee Puthanakit, Md,* Peninnah Oberdorfer, MD, PhD. Immune Reconstitution Syndrome From Nontuberculous Mycobacterial Infection After Initiation Of Antiretroviral Therapy In Children With HIV Infection. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 25, Number 7, July 2006

4. Dr. Raúl Gutiérrez Rodríguez. Médico Infectólogo, Síndrome De Reconstitución Inmunológica. Instituto De Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Dpto. De Docencia, Investigación Y Atención En Especialidades Médicas, Área De Infectología, Instituto De Enfermedades Neoplásicas
5. Rf Fernández-Martínez, R. Arenas. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (Iris). A Review To Understand. Sección De Micología. División De Dermatología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Ss. México D.F.
6. Organización Mundial De La Salud. Inmunización, Vacunas Y Productos Biológicos, Vacuna *Bacilo De Calmette-Guérin* (BCG)