

CASO FATAL DE GENERALIZACION DE B.C.G.

Prof. ANIBAL ARIZTIA y Drs. LUIS MORENO, CARLOS GARCES y RAMON MONTERO.

Cátedra de Pediatría del Prof. Anibal Ariztia. Hospital "Luis Calvo Mackenna". Santiago.

Son de todos conocidas las complicaciones locales y benignas que con cierta frecuencia produce la vacunación con B. C.G.; la llamada becegeitis, tales como supuraciones locales y adenitis. Se conocen también y han sido descritas por uno de los autores¹ y por muchos otros, las adenopatias intra-torácicas del mismo origen; menos frecuentes son las complicaciones más severas como lupus provocado por B.C.G., de los que van descritos alrededor de 14 casos en la literatura mundial².

Es, en cambio, una complicación excepcional dentro de los millones de vacunados, la diseminación generalizada del bacilo B.C.G. con producción de muerte del vacunado. Hasta ahora se aceptan como comprobado sólo 4 casos publicados en Suecia³. En estos cuatro casos, los autores logran aislar un bacilo de las lesiones en los cadáveres con caracteres morfológicos, culturales y de inoculación idénticos al B.C.G. Los pacientes presentaban lesiones histo-patológicas especiales en los órganos afectados, en cierto modo, distintas a las provocadas por el bacilo de la tuberculosis humana. Esos 4 casos tenían la particularidad de presentar reacciones negativas a las inoculaciones tuberculínicas durante todo el curso de la enfermedad. Tanto la evolución clínica como los hallazgos anatómo-patológicos, permiten en estos casos confirmar el diagnóstico de generalización del B.C.G. introducido en la vacunación, a pesar de haber conservado la cepa aislada en los cadáveres su virulencia inicial propia del B.C.G.

En el año 1930 publicó uno de los autores del presente trabajo⁴ en colaboración con el Prof. Krauss, del Río y Orellana, un caso en todo similar a los de los autores suecos. También este caso vacunado al nacer con B.C.G. por vía oral, presentó una afección de evolución crónica que lo llevó a la muerte a la edad de 2 años, con lesiones pulmonares infiltrativas que no correspondían a las lesio-

nes clásicas producidas por las tuberculosis humana, esto es, no había tubérculo, caseificación, etc. Del cadáver de ese paciente se pudo aislar un bacilo con los caracteres morfológicos de cultivo e inoculación que correspondían a los de la cepa B.C.G. inoculada, y no a las del bacilo humano de la tuberculosis⁵. En la discusión que produjo este caso, en la que intervinieron los Profs. Calmette y Krauss, el primero, le restaba importancia a ese caso llegando a negar la posibilidad de generalización del B.C.G. debido a una información verbal errónea que recibió el Prof. Calmette. en el sentido de que ese niño habría podido tener la posibilidad de recibir un contagio de la tuberculosis humana o también de tuberculosis bovina por haber ingerido leche de vaca cruda. Ambos hechos fueron totalmente descartados como se explicó en aquella época⁶. Otro caso de diseminación de B.C.G. publicado aquí en Chile, corresponde a un caso referido por los Drs. Araya, Gantes y Guzmán en la sesión del 12 de Abril de 1956, en la Sociedad Chilena de Pediatría; en este caso se encontraron tanto en vida, como en Anatomía Patológica, lesiones histo-patológicas en los ganglios linfáticos, especialmente en los que correspondían al sitio de la inoculación del B.C.G., como en el sistema óseo, lesiones del tipo de retículo-endoteliosis con gran acúmulo de bacilos ácido-resistentes en los tejidos correspondientes a las lesiones. Los bacilos se encontraban fagocitados por grandes células mononucleares.

Los relatores de este caso se hacían la pregunta si podría el bacilo B.C.G. al generalizarse dar lugar a las lesiones con el carácter de retículo-endoteliosis, o a la inversa, si una retículo-endoteliosis primitiva, habría permitido la multiplicación y generalización del B.C.G. De todos modos se trataba del 2º caso descrito en nuestro medio de generalización del B. C.G.

El caso que ahora presentamos sería

el 3º descrito y reconocido en Chile. Dada la rareza de esta grave complicación en la vacuna con B.C.G., nos parece de interés comunicarlo, ya que ofrece problemas de interés de investigar, desde el punto de vista de la patogenia que puede producir esta generalización. La causa de esta diseminación del bacilo B.C.G. no se debe a una mayor virulencia adquirida de éste, como se ha demostrado en todos los casos publicados anteriormente y como se verá también en el que aquí presentamos. En el primer caso comunicado aquí en Chile con el Prof. Krauss, éste autor creyó encontrar la explicación de la diseminación en una exaltación relativa, pero que no alcanzaba la virulencia necesaria del bacilo humano ¹.

CASO CLÍNICO

Resumen de la observación clínica: Se trata de un lactante, primer hijo, de padres sanos, nacido en parto normal de término, con 3.150 grs. Recibió la vacuna intradérmica con el B.C.G. al 2º día de su vida. La vacuna utilizada estaba constituida por la cepa B.C.G. del Instituto Bacteriológico de Chile, que corresponde a la cepa 888 del Instituto Pasteur. Ambos padres de este paciente son sanos, no tienen antecedentes de tuberculosis, ni hay tampoco ningún otro antecedente de foco tuberculoso en el hogar en que vivió este niño. Es el primer hijo de esta pareja y no ha habido abortos anteriores. Recibió el seno materno hasta los 3½ meses de edad, edad en que ingresa a nuestro hospital el día 17 de Junio de 1955. Relata la madre que desde el mes de edad, le nota una tos persistente, que a veces toma un carácter coqueluchoideo, pero sin otra alteración general hasta 3 días de venir a nuestro servicio, en que presenta fenómenos catarrales de las vías respiratorias superiores, consistentes en coriza y tos, temperatura de 37,3º y a esto se agrega el último día respiración quejumbrosa por lo cual lo lleva a consulta.

En el examen físico del ingreso, se encuentra un niño con deficiente estado nutricional, con los caracteres de distrofia, con un peso de 3.600 gr y una talla de 58 cm. Presentaba coriza, tos, temperatura de 37,3º y disnea con aleteo nasal.

En su examen físico, aparte de estos hallazgos, se encuentra en el tórax una zona de estertores húmedos finos en el vértice derecho; presentaba además algorra bucal. Una

radioscopia practicada en ese momento revela una sombra tenue paravertebral derecha.

Con el diagnóstico de Bronconeumonía, Distrofia y Algorra, ingresa a nuestro servicio.

Evolución del paciente dentro del hospital: Fué sometido a alimentación artificial con mezclas adecuadas esterilizadas de leche de vaca; se le suministró Vit. D. y C. Su curva térmica osciló durante los 40 días en que estuvo hospitalizado, alrededor de 37½ a 38º, con periodos de temperatura alrededor de lo normal. Su curva de peso en un comienzo ascendió levemente ganando 100 grs, luego se hizo estacionaria y gradualmente en las últimas dos semanas descendió hasta alcanzar a 3.050 grs en el momento de su fallecimiento, a los 43 días de su hospitalización.

Durante todo este período presentó siempre tos, de tipo espástico, que hacía pensar en una posible coqueluche. Sus funciones digestivas se mantuvieron más o menos normales alternando a veces con deposiciones levemente disgregadas o grumosas. En los repetidos exámenes de deposiciones nunca se encontraron gérmenes patógenos.

El examen físico durante todo su período de hospitalización, aparte de los hallazgos ya mencionados, demostraba signos catarrales en el tórax, consistentes en estertores medianos y finos localizados especialmente en todo el lado derecho, parte posterior y especialmente hacia la región del vértice. En algunas ocasiones en estas zonas, se auscultaba broncofonía. El sitio de la inoculación del B.C.G. en el hombro izquierdo presentaba permanentemente una pústula supurada, cuya secreción se mantuvo durante todo el período de evolución en el hospital.

Las reacciones tuberculínicas practicadas en serie, desde el Pirquet hasta el mantoux al 1 × 1.000 y hasta el 1 × 10 o sea 10 mgrs de tuberculina, fueron persistentemente negativas.

Exámenes de laboratorio practicados: Reacciones serológicas para Sífilis de Kahn y Kline: negativas. Reacciones tuberculínicas: negativas. En los coprocultivos repetidos sólo se encontraron *Proteus vulgaris*. Los exámenes parasitológicos de deposiciones fueron siempre negativos. Estudio en las deposiciones de la digestión de Tripsina, dieron resultados normales con digestión de la gelatina al 1 × 16 y al 1 × 32.

Los cultivos de frotis faríngeos y de secreción traqueal buscando *Hemophilus Pertussis* fueron siempre negativos.

Dos hemogramas practicados, uno al ingreso y otro a las 3 semanas de estada en el servicio, mostraron una ligera anemia con: glóbulos rojos: 3.970.000; 12 grs % de Hb. 3.800 glóbulos blancos con la fórmula: baciliformes 22; segmentados 56; linfocitos 11; monocitos 11.

Segundo hemograma, el 16 de Julio muestra: 4.280.000 glóbulos rojos; 17.600 glóbulos blancos, de los cuales 25 baciliformes; 63 segmentados; linfocitos 10; monocitos 2.

Un proteinograma realizado mediante electroforesis mostró una cantidad total de proteínas de 5,95 grs %; de las cuales, serinas 3,59, globulina total: 2,36. La alfa 2 ligeramente aumentada, la gama levemente disminuida con 0,55 %.

Tratamiento recibido durante su hospitalización: En un comienzo recibió Penicilina y después Cloramfenicol sin que se observara modificación de su estado infeccioso ni curva térmica. Sospechando una posible Neumonía Intersticial también recibió una cura de Acromicina, sin resultado. Al final y una semana antes de fallecer, ante la hipótesis diagnóstica de que se pudiera tratar de una becegeitis, recibió tratamiento de Hidrazida de ácido nicotínico y Estreptomicina, pero sin resultado.

Autopsia: Se examina un cadáver de sexo femenino, de una longitud de 58 cms y que pesa 3.050 grs.

Los hallazgos patológicos en la autopsia macroscópica más importante son los siguientes:

En el cráneo, al abrirlo, se encuentran algunos coágulos adheridos a la dura madre en la región parietal derecha; la leptomeninge a ese nivel, presenta zonas de infiltración hemorrágica. Al corte, la masa encefálica se presenta hiperhémica. En el hombro izquierdo en el sitio habitual para colocar la vacuna B.C.G. se encuentra un pequeño absceso del tamaño de una lenteja. En el tórax en la porción media del esófago la mucosa se aprecia recubierta de una substancia blanquecina adherente. En la bifurcación traqueal se encuentran paquetes de ganglios aumentados de tamaño, duros, pálidos al corte. Los pulmones, se encuentran libres en la cavidad pleural, de tamaño normal, aumentados de consistencia, se palpan granulosos. El parénquima al corte, presenta áreas de condensación de color blanquecino, de mayor consistencia que el resto del parénquima. En el hilio no se encuentran ganglios linfáticos visibles.

En la cavidad abdominal, el hígado, no presenta alteraciones patológicas. El bazo, de tamaño normal, algo aumentado de consistencia, presenta en la superficie un punteado blanquecino con el aspecto de una siembra miliar. Al corte se reconocen nódulos de diversos tamaños.

Los riñones de tamaño normal, no presentan alteración.

Páncreas: de tamaño y consistencia normal. En la región lumbo-aórtica y pancreático duodenal, se encuentran ganglios linfáticos aumentados de tamaño y consistencia, pálidos, amarillentos al corte.

Intestino: Las asas intestinales están hiperhémicas y cianóticas. En el intestino grueso se reconocen pequeñas úlceras redondeadas.

La médula ósea de aspecto macroscópico normal.

Examen histológico:

La epidermis, sin alteraciones de importancia. En la zona de inoculación del hombro izquierdo, proceso extenso inflamatorio que compromete la dermis hasta la hipodermis, caracterizado por una extensa necrosis de coagulación y exudación, con predominio de polinucleares; además linfocitos e histiocitos globulosos como células del exudado. En la periferia de este foco, hay tendencia a diferenciar células epitelioides. (Fig. 1).



Fig. N° 1. Corte de piel a nivel del sitio de inoculación del B.C.G. Zona de necrosis de coagulación y exudación.

Con tinciones especiales, se reconoce una cantidad enorme de bacilos ácido-alcohol resistentes, libres, aislados, en paquetes o fagocitados.

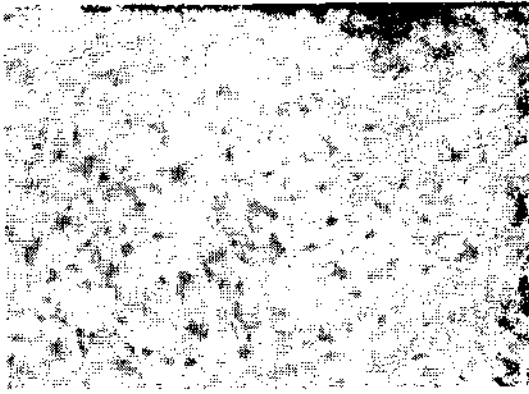


Fig. Nº 2. Corte de ganglio linfático. Estructura de tejido granulomatoso con células reticulares e histiocitarias. Tendencia a producción fibroblástica y fibrosa.

Ganglios linfáticos diversos: La arquitectura substituida por extenso granuloma con escasos vasos y escasos elementos de infiltración, como linfocitos y polinucleares y gran cantidad de células reticulares e histiocitarias; éstas últimas globulosas y llenas de substancia clara. En algunos ganglios hay cierta tendencia a la producción fibroblástica y fibrosa y algunos focos de exudación polinuclear. Con tinciones especiales, se aprecia la estructura descrita invadida por bacilo ácido-alcohol resistentes, aislados agrupados dentro de las células reticulares o en forma de acúmulos en los histiocitos. (Fig. 2 y 3).

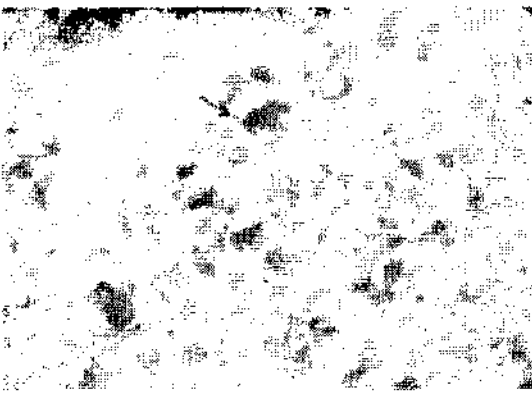


Fig. Nº 3. Ganglio linfático. Las manchas oscuras (—>) corresponden a acúmulos de bacilos alcohol-ácido resistentes (reconocibles en las preparaciones coloreadas).

Pulmón: Gran engrosamiento intersticial y disminución de tamaño de los alvéolos. Se reconoce un proceso inflamatorio, exudativo en el alvéolo, con signos de organización y proliferativo en los intersticios. El exudado

alveolar es polimorfo, con predominio de polinucleares, células redondas pequeñas e histiocitos (Fig. 4). En el intersticio hay proliferación de histiocitos y células reticulares con formación de gran cantidad de células gigantes multinucleadas, (Fig. 5 y 6) las cuales participan en la organización del exudado intra-alveolar. Bronquitis crónica con exudación purulenta, apreciándose en partes metaplasia epidermoide; en algunos cortes el proceso es discreto y menos avanzado. Con tinciones especiales, no se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes, pero sí, pequeños corpúsculos redondeados ácido-alcohol resistentes en gran cantidad, en las zonas en que el proceso es menos avanzado.

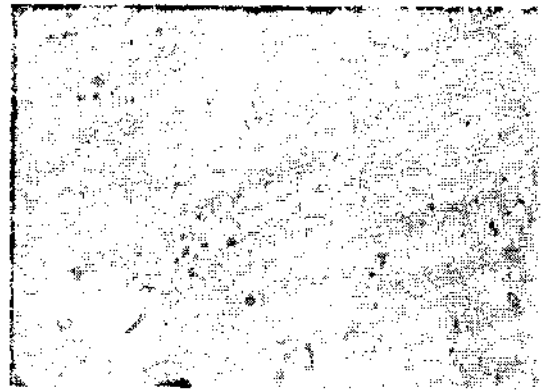


Fig. Nº 4. Corte de pulmón. Proceso inflamatorio exudativo en el alvéolo, con signos de organización y proliferación en los intersticios.

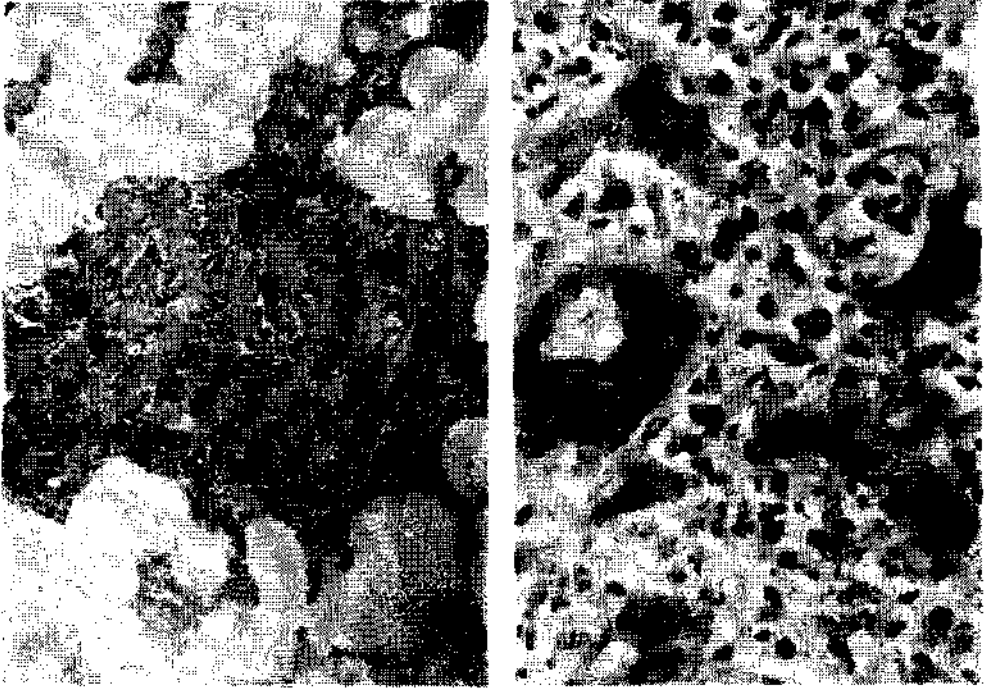
Bazo: sembrado de nodulitos en relación con los corpúsculos de Malpighi integrados por células reticulares epitelioides y escasos fibroblastos; en los más extensos no quedan ni restos del corpúsculo, el que se adivina por la arteriola central; en la pulpa roja se aprecia pigmento hemosiderínico dentro de las células. Siembra de bacilos ácido-alcohol resistentes en los nódulos reticulares epitelioides descritos. (Fig. 7 y 8).

El estudio histológico del riñón, suprarrenales y médula ósea, no ofrecen particularidades patológicas.

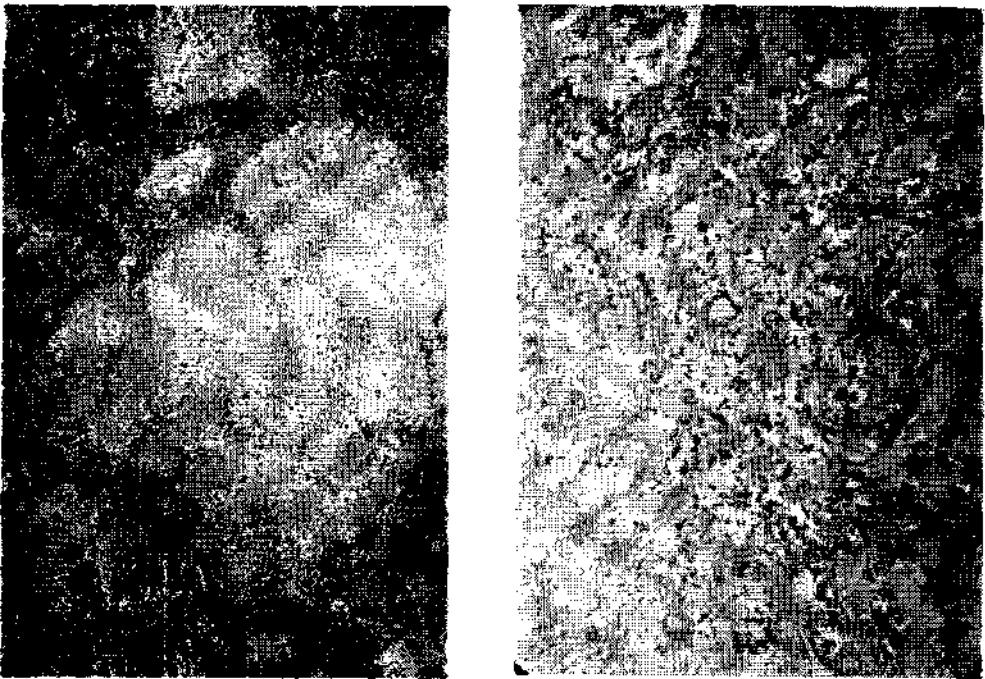
En el intestino grueso, se comprueban úlceras pequeñas profundas que comprometen hasta la túnica muscular, con exudado constituido por polinucleares e histiocitos.

En el esófago, epitelio en partes ulcerado y recubierto de exudado inflamatorio con colonias de *Monilia*.

Duramadre: hematoma subdural crónico en organización.



Figs. Nos 5 y 6. Pulmón. Tejido del intersticio con histiocitos, células reticulares y células gigantes.



Figs. Nos 7 y 8. Corte histológico de bazo. Nódulos de tejido reticular epitelioide en relación con los corpúsculos de Malpighi.

Leptomeninge: hemorrágica, con trombosis vascular venosa.

Se envían al Laboratorio de Bacteriología muestras de pulmón bazo y ganglio, para investigación de bacilos, por medio de examen directo, de cultivo e inoculación.

Informe del Laboratorio de Bacteriología:

Los trozos de órganos mencionados fueron recibidos en el Laboratorio de Bacteriología del Dr. Garcés, el día 13 de Agosto.

Trozos obtenidos del cadáver de la paciente M. O. autopsia del 1º de Agosto.

En el bazo; se observan nódulos que tienen aspecto de tubérculos. Al examen microscópico se comprueban bacilos ácido-resistentes.

En el pulmón: en los frotis de éste órgano se encuentran abundantes bacilos ácido-resistentes; el material de estos órganos fué triturado y tratado en la forma habitual para eliminar la flora no ácido resistente y sembrado en los medios adecuados del cultivo. Todas estas siembras dieron desarrollo abundante dentro de los 20 días de inoculación. Los caracteres de los cultivos corresponden a una cepa de microbacterio tuberculoso de fácil desarrollo en los medios adecuados de cultivo, esto es, en papa glicerinada y en medio de Petraghani.

Con el fin de comprobar si se encontraban formas virulentas en este material él fué, con la preparación previamente indicada, inoculado en cobayos. Uno de los animales murió de una enfermedad intercurrente después de 34 días de inoculado. A pesar de la gran cantidad de bacilos ácido resistentes en el material inoculado no se encontraron lesiones ni locales ni en los órganos de este animal. Otro de los cobayos, fué sacrificado a los 52 días de inoculado: en él se encontró chancro en la región en que se inyectó el material y un ganglio vecino inguinal caseificado. Tanto en el chancro como en el ganglio, se observaron bacilos ácido resistentes. Las siembras de este material dieron desarrollo de bacilos ácido resistentes en los medios propios del bacilo de Koch, papa glicerinada y Petraghani. El examen de los órganos y ganglios abdominales y del pulmón no presentaron lesiones sospechosas de tuberculosis en este cobayo, por lo cual se concluyó, que a pesar de la abundancia de bacilos en las lesiones locales, no hubo generalización. El mismo material obtenido de estos órganos, fué sembrado en los medios apropiados en tubos

de Loewenstein-Jensen y uno de estos tubos fué enviado al Instituto Bacteriológico. De otro de estos tubos se obtuvo material para inoculación en animales.

Resultado de las inoculaciones de estos cultivos: Se inocularon cobayos con 2 - 3 y 5 mgrs de cultivo por vía subcutánea en la proximidad de la región inguinal. Los animales fueron sacrificados después de 100 días. En dos de ellos, se encontró ganglio vecino a la región inguinal caseificado. La siembra de estos ganglios dió desarrollo de un microbacterium tuberculoso con los caracteres ya descritos.

En las vísceras, no se encontraron lesiones como tampoco en otras zonas de ganglio. Otros 3 cobayos, cuyas autopsias practicamos con el Dr. Moreno, dieron los siguientes protocolos.

Cobayo Nº 3: No hay lesiones aparentes en el lugar de la inoculación. En el tórax, pulmones libres, superficie lisa, pleura normal. *Abdomen:* hígado, en la superficie, se ven escasos nódulos blanquecinos. En el bazo, peritoneo y riñones: no se observa alteraciones; se tomaron muestras de pulmones, hígado y bazo para examen histológico.

Cobayo Nº 4: Iguales hallazgos con excepción de que en el hígado no se encuentran los nódulos en la superficie ni en el corte; se tomaron las mismas muestras para examen histológico.

Cobayo Nº 5: Inoculado con 5 mgrs de cultivo. Tórax: pulmones libres de lesiones aparentes, pleura normal. En el abdomen, hígado, en la cara inferior del lóbulo derecho se encuentra un nódulo blanquecino de 2 ó 3 mm, cercano a él en otras partes del hígado escasos nódulos blanquecinos. Bazo de tamaño normal, en su superficie varios nodulitos blanquecinos. Mesenterio: cercano a la inserción del intestino se ven ganglios aislados aumentados de tamaño o en pequeños grupos. Resto del peritoneo normal. Los riñones: lisos, sin lesiones aparentes. También se tomaron muestras para examen histológico de pulmón, hígado, bazo, mesenterio y ganglios.

Inoculación de conejos. Conejo Nº 1: Inyectado endovenoso con 3 mgrs de cultivo. Autopsia practicada 100 días después.

Tórax: pulmones, libres, en su superficie se encuentra discreto número de nódulos de aspecto miliar.

Abdomen: Hígado, liso, en su superficie se observaron nódulos pequeños coccídeos.

Bazo: En su superficie, nódulos blanquecinos de tamaño miliar. No hay ganglios. Se toman muestras de pulmones, hígado, bazo para examen histológico.

Conejo N° 2: Inyectado por vía endovenosa con 3 mgrs de cultivo. Autopsiado a los 100 días.

Tóraz: pulmones, libres, de color rosado, en el lóbulo derecho se encuentran 2 nódulos de tamaño miliar.

Abdomen: hígado, de superficie lisa, en la superficie se encuentran nódulos que se interpretan como de coccídeos.

Bazo: tamaño y forma normal; superficie lisa.

Riñones: de tamaño normal, superficie lisa, no se observan nódulos, no se encuentran ganglios. También se toman muestras de pulmón, hígado, bazo y suprarrenales para el examen histológico.

Resumen del Dr. Garcés de éstas inoculaciones: Se encuentran en los trozos de órganos de la paciente un germen con los caracteres de micro-bacterium tuberculoso que crece fácilmente en los medios de cultivo adecuado para esta especie microbiana.

Las inoculaciones experimentales han producido irregularmente una lesión localizada en cobayos. En ninguno de los animales se observó dentro de los plazos de experimentación, tuberculosis evolutiva, sino escasos nódulos cuyos caracteres histológicos se estudian. En conejos, la inyección endovenosa de cantidad alta de germen de cultivo produjo sólo discreta cantidad de tubérculos en pulmones y en el bazo sin caracteres de generalización por lo que concluimos que se trata de una cepa de micro-bacterium tuberculoso de escasa virulencia que puede corresponder a una cepa de B.C.G.

Informe histológico del Dr. Moreno:

El estudio histológico de las piezas de los animales inoculados, autopsiados 100 días después de la inoculación con la cepa bacteriana obtenida originalmente de los órganos de la paciente analizada da el siguiente resultado.

Estudio del Conejo N° 1: Los nodulitos encontrados en los pulmones correspondían a las siguientes alteraciones.

Pulmones: estructuralmente conservados, hiperhémicos, en la corteza se observan pequeños engrosamientos del epitelio en forma de nodulitos alargados; cercanos a los vasos y a los bronquios se observan acúmulos lin-

foideos. Alrededor de los vasos, se observan ligeros infiltrados de linfocitos. No se encuentran tubérculos.

El pequeño nódulo encontrado en el hígado cerca de la cápsula corresponde a un nódulo encapsulado, con una zona de organización central provisto de células claras y leucocitos polimorfo-nucleares coccídeos.

En el bazo: estructura conservada, pulpa roja hiperhémica con reabsorción de sangre. No se observan tubérculos. Diagnóstico: Coccidiosis.

Estudio histológico del Conejo N° 2: En los pulmones se ve uno que otro nódulo rodeado de tamaño miliar, constituido por foco de necrosis central, alrededor del cual se ven células epitelioides y coronas linfocitarias, tubérculo exudativo. Con tinciones especiales se demuestran bacilos alcohol-ácido resistentes. En el hígado: estructura conservada con pequeños focos cicatriciales y pequeños tubérculos epitelioides, con células gigantes en relación con los espacios de Kiernan. También se observan pequeños foquitos de necrosis con escasa exudación.

El estudio histopatológico de los demás órganos, no revela nada anormal. El diagnóstico histológico en este animal es: Tuberculosis localizada leve del pulmón y del hígado.

Examen histo-patológico de los cobayos:

Cobayo N° 1: En los pulmones: se encuentra en relación con los vasos y bronquios, numerosos acúmulos linfóideos, endobronquitis moderada, hemorragias alveolares difusas, no se observan tubérculos; en el resto no hay hallazgos patológicos. Diagnóstico: endobronquitis, hemorragias alveolares difusas.

Cobayo N° 2: El estudio histo-patológico de los órganos de este animal no revela presencia de tubérculos, ni lesiones tuberculosas y el diagnóstico histo-patológico es de micro-hemorragias pulmonares.

Cobayo N° 3: En el estudio histo-patológico de los órganos de este animal, tampoco se encuentran lesiones tuberculosas de ninguna especie.

El informe del Instituto Bacteriológico (Dr. Etchebarne): referente a la siembra de bacilos obtenidos de la paciente M. O. R. enviada en un tubo de Loewenstein-Jensen dice lo siguiente: se recibe un tubo de Loewenstein-Jensen con bacilos ácido-resistentes sin características especiales. Se comparó primeramente el crecimiento en papa glicerínada, comparándola con la cepa B.C.G. 888 del Institu-

to Pasteur. El Crecimiento de la cepa estudiada y de B.C.G. fué rápido, dando velo espeso al primer trasplante. A partir del cultivo en papas se inocularon 8 cobayos en 4 de ellos la inyección se practicó en la región inguinal derecha por vía subcutánea con la suspensión de suero fisiológico que contenía 10 mgrs por cm^3 . Dos animales recibieron $\frac{1}{2}$ cm^3 o sea 5 mgrs y dos, 1 cm^3 o sea 10 mgrs.

Los animales se sacrificaron dos a las ocho semanas, o sea uno inoculado con 5 mgrs y otro con 10 mgrs; los dos restantes a las dieciséis semanas. Se inocularon además con la misma suspensión 4 cobayos por vía intra-peritoneal; 2 con 5 mgrs y 2 con 10 mgrs; de estos animales dos se mataron a las cuatro semanas y dos a los seis meses. El examen de los animales inoculados por vía subcutánea, no mostró nada más que la adenopatía caseificada local en aquellos animales inoculados con 10 mgrs y muertos a las cuatro semanas, los que no mostraban sino una induración en el punto de inoculación pero sí, caseificación. No se aprecian alteraciones macroscópicas en los órganos internos, observándose especialmente en el bazo, hígado y pulmones; de estos órganos se hicieron subcultivos en Loewenstein-Jensen que resultaron negativos a las ocho semanas; además de este estudio de cobayos se inocularon también conejos por vía subcutánea y por vía endovenosa dos animales, sacrificándose a los seis meses. No se encontraron lesiones macroscópicas de ninguna especie. Los cobayos inoculados por vía intra-peritoneal fueron sacrificados dos a las cuatro semanas y dos a los seis meses; los sacrificados a las 4 semanas, mostraron intensa reacción del epiplón, pero el bazo, hígado y pulmones totalmente indemnes macroscópicamente. Los animales sacrificados a los seis meses, mostraron que el epiplón había regresado considerablemente y el bazo, hígado y pulmones estaban totalmente indemnes. Del estudio anterior se desprende, que se trata de una cepa de bacilos ácido resistentes de virulencia atenuada, en grado que concuerda con la de la cepa B.C.G. que usa el Instituto Bacteriológico para preparar la vacuna B.C.G.

COMENTARIO

Tenemos aquí un caso de un niño vacunado con B.C.G. al nacer que fallece a los 4½ meses de edad y en el cual en el estudio histo-patológico se encuentran lesiones tanto en el punto de inoculación

como en los ganglios, pulmones y bazo, de un aspecto de reacción inflamatoria especial como exudado de linfocitos, histiocitos, células epitelióideas que recuerda en partes las lesiones de la tuberculosis, pero sin que presenten hallazgos característicos de ella, esto es, el tubérculo o la caseificación. Alrededor y dentro de estas lesiones en los órganos mencionados, se encuentran grandes cantidades de bacilos ácido-alcohol resistentes, cuyos caracteres de cultivo y de inoculación corresponden a las características del B.C.G. Es de interés, hacer un análisis del tipo de las lesiones histo-patológicas y de los caracteres del germen encontrado. En el chancro de inoculación se encuentra una extensa zona de necrosis de colicación y exudación, con predominio de polinucleares, linfocitos e histiocitos globosos como células del exudado, y alrededor de estas lesiones, se pueden diferenciar células epitelióideas; dentro de estas lesiones hay una enorme cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes. En los ganglios linfáticos, también se encuentra un extenso granuloma con linfocitos y polinucleares y gran cantidad de células reticulares e histiocitarias, globulosas y llenas de una substancia clara. En algunos ganglios hay cierta reacción fibroblástica y fibrosa: aquí también con tinciones especiales se encuentra la estructura invadida por gran cantidad de bacilos ácido alcohol resistentes aislados.

En los pulmones, se reconoce un proceso inflamatorio exudativo y proliferativo muy extenso, exudativo en el alveolo con signos de organización y proliferativo en los instersticios. Tanto en el exudado alveolar como en el intersticial se encuentran células redondas pequeñas e histiocitos; células reticulares en formación y gran cantidad de células gigantes multinucleares. Con tinciones especiales y mediante el examen del frotis, se encuentra también aquí gran cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes.

En el bazo, se encuentra la pulpa blanca alterada y los corpúsculos de Malpighi están integrados por células reticulares epitelióideas y escasos fibroblastos. También aquí, se encuentra gran cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes en los nódulos reticulares epitelióideas descritos; en ninguno de estos órganos se han encontrado tubérculos propiamente tales, ni

tampoco zonas de caseificación características de la tuberculosis grave en el niño.

En los animales inoculados con el material obtenido directamente del cadáver también con los cultivos obtenidos de este mismo material, se logran producir lesiones discretas que van rápidamente a la cicatrización y en ninguno de estos animales, se logra obtener una diseminación tuberculosa como ocurre con las inoculaciones con bacilos tuberculosos virulentos, humanos o bovinos. Tanto el bacilo recogido directamente de los órganos de la paciente e inoculado en los animales, como el bacilo cultivado de éstos, e inoculado en otros animales, logra producir las lesiones descritas y se logra recuperar de los animales inoculados con el material obtenido directamente del cadáver y sacrificados a los 54 días después de inoculados, el mismo bacilo que se obtiene en los cultivos y con los mismos caracteres de cultivo y de virulencia. Todos los caracteres culturales y de comportamiento frente a los animales inoculados de estas cepas de bacilo, corresponden a las características semejantes a las que tiene el bacilo B.C.G. de la cepa 888 del Instituto Pasteur que se utiliza en nuestro Instituto Bacteriológico para la vacuna anti-tuberculosa de los niños.

Llama también la atención en el caso aquí presentado la evolución tan particular que hace la enfermedad en este niño, muy diferente de lo que es la evolución de una tuberculosis humana o bovina virulenta. Ni la evolución clínica, con sintomatología general apagada, con síntomas locales y radiológicos que no corresponden tampoco a las lesiones producidas por la tuberculosis humana en el niño, podrían interpretarse como una tuberculosis atenuada sea por efectos de la vacuna u otras circunstancias, ya que las lesiones anátomo-patológicas encontradas no corresponden tampoco a una tuberculosis en vías de cicatrización. En cuanto a los caracteres bacteriológicos del bacilo encontrado sólo nos permite decir por el estudio aquí realizado, lo mismo que en los estudios practicados en los casos publicados por Falkner y otros en Suecia, que se trata de un bacilo, con todos los caracteres funcionales de un B.C.G. Ni por su morfología, ni por otras características es posible asegurar de que se trata

de un bacilo B.C.G., obtenido por los cultivos originales y que conducen a su atenuación por el método de Calmette y Guérin.

Su reconocimiento sólo puede hacerse a través de ciertos caracteres diferenciales de fermentación de azúcares en medios diferentes de cultivo, procedimiento que aquí no hemos empleado como en el caso de los autores suecos, sino sólo por los efectos en los animales. Se ha visto por los informes bacteriológicos que tanto el cultivo en los medios de papa glicerinada y medio de Petraghani como también el comportamiento, frente a los animales inoculados, cobayos y conejos, corresponde exactamente al comportamiento de un bacilo B.C.G.

Su comportamiento en el ser humano es variable como ya se conoce en la larga experiencia obtenida en los 40 años que lleva de ensayo este método. En la inmensa mayoría, la inoculación evoluciona con la producción de un chancro primario que cicatriza con su ganglio satélite, dejando una sensibilidad a reacciones de tuberculina. Pero también vemos diferentes comportamientos en algunos casos, en el sentido de que el chancro se hace de evolución más crónica, supuración que puede tomar meses. Los ganglios regionales pueden llegar a la supuración, en otros casos se llega a producir adenitis dentro de la cavidad torácica: la llamada becegeitis. Se han descrito casos de conjuntivitis flictenular y aún de lupus tuberculoso como ya se ha mencionado y finalmente en algunos casos excepcionales como los que aquí relatamos puede llegarse a una diseminación. En estos casos en que se llega a la diseminación, tanto en los casos por nosotros observados como en los casos ya referidos de la literatura, se observa un comportamiento muy especial de la evolución de la enfermedad. Hemos visto como ésta es de evolución con temperaturas bajas, que no corresponden a la evolución que observamos en la tuberculosis virulenta. Las lesiones locales tanto en su sintomatología clínica como radiológica también son diferentes a la observada en la tuberculosis virulenta; no encontramos aquí las adenopatías del complejo primario en el tórax, ya que el complejo primario se ha producido en el sitio de inoculación. Se observa además un distinto comporta-

miento frente a las reacciones de tuberculina. En nuestro primer caso las tuberculinas fueron débilmente positivas. Tanto en los casos de los autores suecos como en el que actualmente relatamos las tuberculinas fueron persistentemente negativas hasta el último momento y finalmente, las lesiones anatómicas patológicas encontradas, en todos estos casos de generalización, como se ha visto, corresponden a lesiones de tipo inflamatorio, semejantes en parte a las lesiones tuberculosas pero que no tienen los hallazgos característicos y específicos de esta enfermedad como es el tubérculo y la caseificación.

Frente a esta reacción especial que presentan estos casos excepcionales por la vacuna B.C.G. quedaría plantearse la pregunta de ¿cuál es el motivo que provoca esta generalización? Caben dos hipótesis: una sería una exaltación de la virulencia del germen inoculado y la otra sería el que hay condiciones especiales de terreno u otra afección que crea un terreno apropiado para la generalización.

El caso presentado por el Dr. Araya en el año 1956 presentaba también una diseminación de bacilo B.C.G. pero las lesiones histo-patológicas encontradas tanto en los ganglios como sobre todo en el sistema óseo, revelaban lesiones características de una retículo endoteliosis.

En el caso referido por los autores suecos y en este que actualmente presentamos, no cabe discutir la posibilidad de una exaltación de virulencia del germen, ya que como se ha visto, los gérmenes recuperados del cadáver de la paciente y de las inoculaciones en los animales y de los cultivos, conservan una virulencia atenuada para los animales que no logran producir la diseminación como ocurre con los bacilos virulentos sean de tipo bovino o humano.

En el primer caso relatado por uno de nosotros en 1929 y que fué estudiado por el Prof. Krauss, propuso este autor la hipótesis de que pudiese, en ciertos casos, producirse una exaltación relativa de la virulencia que lo haría patógeno para el cobayo, y poco patógeno para el conejo, e inócuo para la ternera.

El Prof. Krauss hacía la hipótesis de que en ciertas condiciones, como lo había ya descrito Hormaeche en Uruguay, sometiendo a los animales a infecciones es-

treptocócicas podría obtenerse esta generalización y recuperar bacilos que presentaban una patogenidad semejante, elevada para el cobayo, atenuada para el conejo y nula para la ternera.

En nuestro caso del año 1929 el Prof. Kraus también sostuvo esta hipótesis para explicar la diseminación del B.C.G. en el caso presentado. En nuestro caso actual como ya se ha visto esta hipótesis no puede plantearse, ya que los gérmenes son a-*virulentos* para los animales.

Durante la vida de este paciente, pudo prestarse el diagnóstico a dudas y a confundirse con otras posibilidades diagnósticas. Se había planteado la posibilidad en una neumonía intersticial plasmocelular dada la edad de la paciente, la sintomatología encontrada y la evolución progresivamente fatal. Pudo haberse pensado también en una fibrosis quística del páncreas que, como se sabe, también da lugar a lesiones crónicas broncopulmonares; ésta última fué descartada en vida por el hallazgo de cantidades normales de fermento tripsina en las deposiciones; la *autopsia* vino a desechar las demás hipótesis, encontrando las lesiones descritas y el hallazgo de gran cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes, correspondientes a las características de un B.C.G.

La otra explicación del mecanismo de generalización, sería el que condiciones especiales del terreno u otro factor concomitante facilitara la diseminación.

Una deficiente resistencia o un estado de anergia como se llama, podría explicar este fenómeno, pero en nuestro caso no encontramos otra enfermedad que haya producido esa falta de resistencia u otros factores de terreno que pueden favorecerla. Invocar una agama-globulinemia en nuestro caso tampoco cabe, ya que, como se ha visto, en el *proteinograma* las cifras de gama-globulina están sólo un poco por debajo del nivel normal, hallazgo frecuente en muchos otros estados patológicos. Frente al tipo de reacción tular encontrada aquí, en comparación con el caso descrito por el Dr. Araya donde se encuentra una reacción franca de la retículo-endoteliosis, cabría plantear la hipótesis de que evolucionase una enfermedad de esta naturaleza cuya etiología ignoramos y que fuese este el asiento o terreno apropiado para la diseminación del bacilo. Sin embargo, en el caso

nuestro la reacción es discreta, semejante a la encontrada por los autores suecos y en cambio, dentro de estas lesiones, encontramos la gran masa de bacilos con los caracteres descritos que permiten suponer que sean ellos los causantes de esta reacción inflamatoria especial, en parte semejante a las reacciones de lesiones tuberculosas y que no sean simples saprófitos dentro de una reacción de otra etiología. Queda pues frente a estos casos aislados y raros de generalización del B.C.G. planteando el problema para estudiar ¿cuáles son los factores que en estos casos permiten esta reacción tan especial y esta evolución tan grave en los niños inculados con B.C.G.?

RESUMEN

Se hace una breve revisión de las complicaciones a que pueda dar lugar la inoculación del B.C.G. en el niño, que van desde las lesiones locales benignas hasta las reacciones generales con adenopatías, lupus o generalización que han sido relatadas en la literatura mundial.

Se relata enseguida la historia clínica detallada de un lactante que fué inoculado al nacer con B.C.G. y presentó desde el mes de edad síntomas catarrales respiratorios, fiebre moderada, leves infiltraciones pulmonares y foco supurativo en el sitio de inoculación. Falleció con esta sintomatología a los 4½ meses de edad.

Las reacciones de tuberculina fueron persistentemente negativas durante todo el curso de la enfermedad.

La autopsia mostró lesiones inflamatorias con tendencia necrotizante en la piel, inflamación de tipo granulomatoso en los ganglios linfáticos, proceso inflamatorio exudativo en los pulmones y el bazo. En los sitios de esas lesiones se ponen de manifiesto con tinciones especiales grandes cantidades de bacilos alcohol ácido resistentes.

La inoculación de animales y los cultivos de los órganos dan desarrollo a bacilos tuberculosos con todos los caracteres de cultivo y de virulencia atenuada semejantes a las cepas B.C.G. utilizadas en la vacunación del paciente (cepa 888 del Instituto Pasteur).

Se hacen diversas consideraciones para interpretar la posible patogenia del fenómeno de diseminación del B.C.G. en algunos casos de vacunados.

SUMMARY

FATAL CASE OF GENERALIZATION OF B.C.G.

The complications of the B.C.G. vaccination of the infant, may range from the benign local lesions to the general reactions with adenopathies, lupus or generalization, which have been made known in the world literature, are briefly abstracted.

Next, the detailed case-history of an infant who was inoculated with B.C.G. at birth and presented symptoms of catarrh of the respiratory tract, moderate fever, slight pulmonary infiltrations and a suppurative focus on the site of the inoculation from the age of one month, is reported. He died with this symptomatology at the age of 4½ months.

The tuberculin reactions were persistently negatives throughout the course of the disease.

The autopsy showed inflammatory cutaneous lesions with tendency toward necrosis, inflammation of granulomatous type in the lymph nodes, inflammatory exudative processes in the lungs and the spleen. A great many of alcohol-acid-fast bacilli was evidenced on the sites of these lesions by means of special stainings.

When the organs were inoculated to animals or to culture media, tubercle bacilli with all the cultural characteristics and of attenuated virulence, resembling the strain of B.C.G. used in the vaccination of the patient (strain 888 of the Pasteur Institute) developed.

Divers considerations are made, in order to interpretet the possible pathogenesis of the phenomenon of the dissemination of the B.C.G. in some vaccinated persons.

ZUSAMMENFASSUNG

TODLICH AUSGEHENDER FALL VON GENERALISATION DES B.C.G.

Es wird ein kurzer Ueberblick über die Komplikationen gegeben, die die B.C.G. Impfung beim Kind hervorrufen kann, die von gutartigen örtlichen Schäden bis zu den Allgemeinreaktionen mit Lymphrealisation reichen, und die in der Wel-

phknotenbeteiligung, Lupus oder Generalisation reichen, und die in der Weltliteratur bekannt gegeben sind.

Sodann wird mit allen Einzelheiten die Krankengeschichte eines Säuglings geschildert, der bei der Geburt mit B.C.G. geimpft wurde und seit dem Alter von einem Monat Symptome eines Katarrhs der Luftwege, mässiges Fieber, leichte Lungeninfiltrationen und einem Eiterherd an der Impfstelle bot. Er starb mit dieser Symptomatologie im Alter von 4 1/2 Monaten.

Die Tuberkulin-Reaktionen waren während des ganzen Verlaufs der Krankheit stets negativ.

Die Sektion ergab entzündliche Hautläsionen mit Neigung zu Nekrose, Entzündung granulomatöser Art in den Lymphknoten, entzündlich-exsudative Prozesse in den Lungen und der Milz. Grosse Mengen alkohol-säurefester Bazillen wurden mittels spezieller Färbeverfahren am Or dieser Läsionen nachgewiesen.

Bei Tierimpfungen und Beimpfung von Kulturmedien mit den Organen entwickelten sich Tuberkelbazillen mit allen kulturellen Eigenschaften und abgeschwächter Virulenz, ähnlich den B. C. G. Stämmen, die zur Impfung des Patienten verwandt wurden (Stamm 888 des Pasteur-Instituts).

Verschiedene Betrachtungen werden angestellt, um die mögliche Pathogenese des Phänomens der Dissemination des B.C.G. bei einigen Geimpften zu erklären.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ARIZTIA, A. — Rev. Méd. de Chile, Vol. LVII, Nº 12, 1929.
- 2.—SVENKERUD, D. DAVIS y LITEN VAN DENISE. — Zb. f. Kind. 61:42, 1957.
- 3.—FALKNER, S.; LIND, A.; PLOMAN, L. — Acta Paed. Scand. 64:219, 1955.
- 4.—ARIZTIA, A. y cols. — Zeltschr. f. Immunitätsforschung. 70:370, Nº 31.
- 5.—ARIZTIA, A. y cols. — Rev. Inst. Bact. Chile. Vol. II, Nº 1. Pág. 1, 1930.
- 6.—ARIZTIA, A. — D. Med. Woch Nº 6, 1931.
- 7.—KRAUS, R. — Rev. Inst. Bact. Chile, Vol. I, Nº 4, pág. 33, 1929.

*
* * *