

COMUNICACIONES

Sesión del 13 de febrero de 1959

CALCIFICACIONES MÚLTIPLES PULMONARES POR INGESTION B. C. G.

A. CLARIANA-VIVES, J. L. CONCELLÓN-MARTÍNEZ,
J. SAULEDA-PARÉS y J. M.^a SALA-GINABREDA

Barcelona

Presentamos diversos casos de calcificaciones pulmonares múltiples post ingestión de vacuna B.C.G., que hemos observado.

Niño de 15 meses, sin antecedentes patológicos.

En una visita de control se observaron lesiones nodulares pulmonares que se diagnosticaron de tuberculosis miliar. Se practicó Mantoux, que resultó intensamente positivo.

La familia, asustada por tal diagnóstico, nos consultó a los tres días.

Niño en magnífico estado general, con apirexia comprobada y exploración clínica absolutamente normal. Mantoux positivo + + +, no vesiculoso.

La copia en papel de la radiografía practicada (fig. 1) (no hemos podido hallar el original, extraviado en la imprenta) demuestra la existencia de lesiones nodulares calcificadas, unilaterales, de distribución segmentaria (segmento anterior del lóbulo superior y basal inferior). Refuerzo hilar izquierdo. En campo medio derecho, línea cisural y refuerzo de la trama hilar.

Contajes, hemograma, valor globular y velocidad de sedimentación globular normales.

Por falta de antecedentes personales y familiares, por discrepancia entre la clínica y la imagen radiológica, y por el Mantoux positivo, preguntamos si había sido vacunado con B.C.G. Inmediatamente la abuela responde afirmativamente, preguntándonos si podría tener valor, para explicar sus lesiones, el hecho de que el niño se «atragantara» tosiendo al tomar la vacuna. La tos fué durante la ingestión, y, al calmar, le fueron administrando la vacuna que quedaba. Añadieron al líquido contenido en una dosis de suspensión de B.C.G., preparada en los Dispensarios Blancos, dos cucharadas *soperas* de agua azucarada.

Preguntamos si recordaban en qué posición tenían al niño mientras le administraban la vacuna. Después de hacerse la composición de lugar recordando la posición de la cama materna en la clínica obstétrica, la abuela nos respondió que ella lo tenía en brazos, sobre el lado izquierdo; es decir, que éste quedaba en plano declive.

Diagnosticamos lesiones pulmonares nodulares aspirativas de distribución segmentaria, calcificadas, por aspiración de B.C.G., con posibles reacciones adenopáticas hiliares bilaterales (recordemos que las lesiones izquierdas drenan linfáticamente a través de los ganglios intertraqueobronquiales hacia el lado derecho).

No practicamos reacción con *histoplasmina*, por no pensar en la posibilidad de una histoplasmosis y por no disponer de líquido.

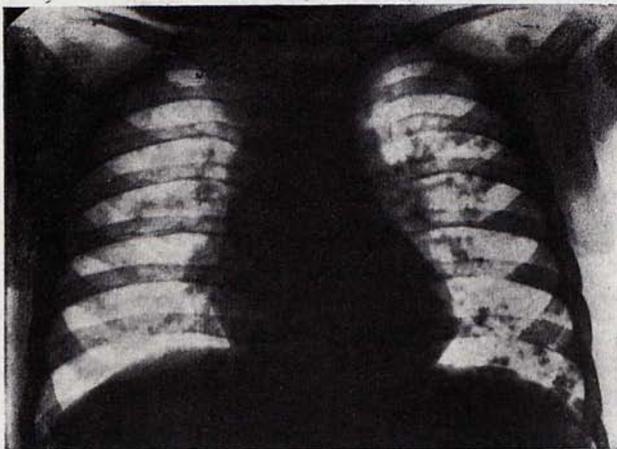


Fig. 1

El único diagnóstico diferencial que nos planteamos fué con el de primoinfección específica, con adenopatía caseosa fistulizada mediante perforación gangliobronquial y lesiones aspirativas de origen fistulogangliobronquial. Lo eliminamos por los siguientes motivos:

1. Falta de antecedentes de contagio (un hermanito de 3 años fué Mantoux negativo y no había sido vacunado con B.C.G.).
2. Ausencia de antecedentes personales patológicos.
3. Exploración clínica absolutamente normal.
4. Datos de laboratorio normales, sin el más mínimo signo de actividad.
5. La existencia indudable de un hecho aspirativo en el curso de la administración oral de una suspensión de B.C.G. (posiblemente fué diluída en demasiada cantidad de líquido, se administró a cucharitas, el niño tenía pocos días, la madre aún estaba en su puerperio).



6. En casos de lesiones tuberculosas similares, en niños menores de dos años, siempre los hemos visto acompañados de un cuadro infeccioso en actividad. En uno radiológicamente similar, publicado en nuestro libro, figs. 103, *a, b, c, d*, el cuadro clínico fué tormentoso, motivando el ingreso en el Hospital Clínico, y por su gravedad se le practicó una broncoscopia a pesar de tratarse de una niña de 7 meses. La broncoscopia demostró una amplia perforación en bronquio principal derecho y en la cara inferior de la tráquea a la derecha de la carina.

Clínicamente, pues, creemos que se trata de *unas lesiones calcificadas, de origen aspirativo y distribución segmentaria, provocadas por la aspiración de una suspensión de B.C.G.* Objetivamente, para asegurar tal diagnóstico falta el haber obtenido bacilos y el haberlos filiado exactamente como del tipo B.C.G. Es una lástima que no lo hubiésemos efectuado.

Niña de 5 meses de edad, que tenía un magnífico estado general y un buen desarrollo estaturoponderal.

Antecedentes familiares: Madre de 19 años y padre de 34, sanos, y que conviven en el mismo piso con la abuela materna y la bisabuela; ésta última, afecta de bronquitis crónica.

Alimentación: Artificial pero bien reglada; en el momento en que la vemos tomaba ya una papilla dulce y fruta.

Vacubaciones: B.C.G. oral al nacer.

Antecedentes personales: Ninguna enfermedad.

Motivo de la consulta: En una revisión previa al viaje que la familia debía realizar a un país de Ibero-América, le aprecian una imagen sospechosa de tuberculosis pulmonar y les recomiendan que sea vista por un especialista para que la trate.

Exploración: Normal en aparatos respiratorio, circulatorio y digestivo, así como en el sistema nervioso. No hepato ni esplenomegalia. Únicamente llama la atención a radioscopia la imagen de calcificaciones múltiples en hemitórax derecho, por lo que pedimos radiografía pulmonar (figs. 2 y 3).

Hacemos un Mantoux (A.T.B. al 1/5.000) que, a las 48 horas, era positivo débil. La velocidad de sedimentación globular da 10 mm. a la primera hora y 20 mm. a la segunda.

Para descartar una fungosis, en especial la forma respiratoria, de la histoplasmosis, que se caracteriza por calcificaciones pulmonares múltiples, efectuamos la prueba de la histoplasmina, que fué negativa. La punción de la medula ósea descartó la parasitación y el fondo de ojo era normal.

Obtenidos estos datos que nos descartaban no sólo la histoplasmosis, sino también otras fungosis, dado que esta prueba es cruzada con otros hongos (*C. immitis*, *H. parvum* y blastomioses), el problema entonces quedaba centrado en si se trataba de un proceso tuberculoso.

Foco de contagios: Fueron examinados por control radioscópico, análisis de sangre y velocidad de sedimentación globular, todos los familiares que convivían con la niña después del nacimiento. A la bisabuela, que era tosedora crónica, se le hizo además radiografía de tórax. El resultado fué negativo.

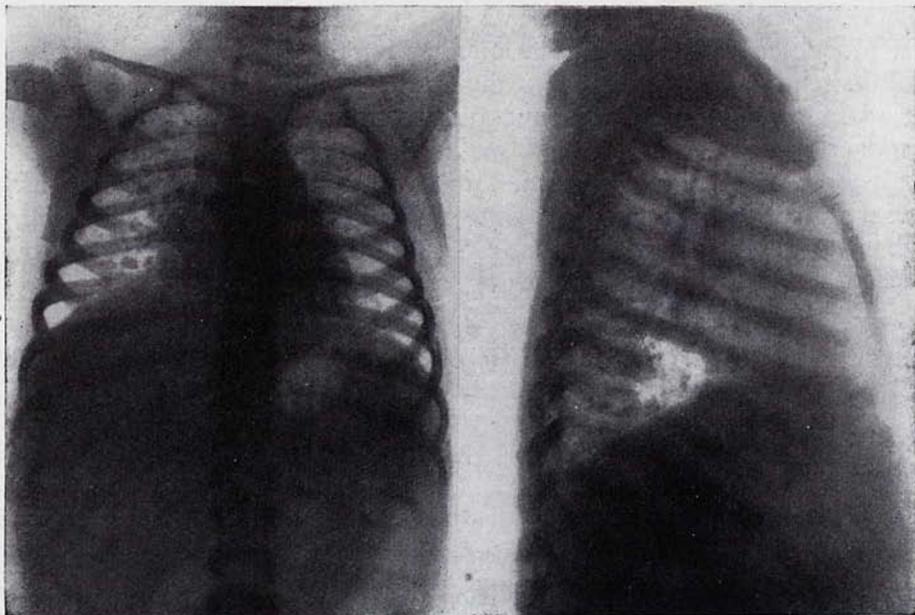


Fig. 2

Fig. 3

Nos encontramos, pues, con una niña de 5 meses de edad cuyo desarrollo estaturponderal psíquico, así como la exploración clínica, eran normales. Únicamente por radioscopia se apreciaba en los pulmones una intensa y múltiple calcificación a expensas del hemitórax derecho, casi exclusivamente; dichas calcificaciones fueron confirmadas en la radiografía efectuada posteriormente.

Un nuevo interrogatorio familiar da por resultado la aclaración de que la niña había sido vacunada con B.C.G. en el momento del nacimiento, y que al darle la cucharadita conteniendo la vacuna, se había atragantado; también indicaron el hecho de que al administrársela la tenían en brazos y apoyada sobre el lado derecho. Es a partir de aquel momento en que notaron que la respiración de la niña se hacía audible, aunque, debido a que el apetito y desarrollo físico y psíquico eran completamente normales, no le dieron importancia alguna. Y es por casualidad que fueron vistas las calcificaciones pulmonares.

A partir de este momento se planteó el diagnóstico diferencial entre un proceso tuberculoso y una becegitis, consecuencia esta últi-



ma del paso de la vacuna a los bronquios en el momento de su administración oral. No pensamos en una *fungosis*, dado el hecho de haberla descartado desde el primer momento.

Si se tratase de *un proceso tuberculoso* se habría producido por siembra broncogena a expensas de caseum blando tras perforación bronquial, confirmada por su distribución pulmonar de predominio hilar, respetando la región apical y zonas de la periferia (cosa que descartaría una diseminación de tipo hematógeno).

Ahora bien, no se trata de un proceso específico por:

1. Existencia de calcificaciones nodulares intensas ya al quinto mes de la vida, sin que por otra parte haya presentado síntoma alguno de primoinfección o que hubiera recibido tratamiento específico alguno.
2. Por anamnesis, ausencia de episodio agudo de tos y asfixia (perforación bronquial).
3. Desarrollo normal de la niña a pesar de la intensidad de la diseminación bronquial, caso de que hubiera sido tuberculosa.

4. Ausencia de foco tuberculoso intrafamiliar, única explicación válida para que se hubieran logrado desarrollar las diversas etapas anatomopatológicas hasta lograr alcanzar un calcificación tan intensa.

Por el contrario, creemos que se trataría de una *becegitis* por:

1. Atragantamiento en el momento de la administración de la vacuna, en posición oblicua anterior izquierda, lo que permitió la aspiración casi total en bronquio principal derecho y su posterior diseminación por dicho hemitórax por los movimientos respiratorios. Cosa que nos explicaría la distribución de las calcificaciones de una manera casi unilateral.
2. El hecho de que el B.C.G. no caseifique, hace que la calcificación se realice rápidamente, dato a favor de la calcificación precoz.
3. Ausencia de síntomas de primoinfección tuberculosa junto a un magnífico desarrollo corporal de la niña.
4. La frecuencia de procesos respiratorios inespecíficos por minusvalía pulmonar, que ha tenido la niña posteriormente.

Niñas gemelas, de 3 años de edad; una de ellas presenta a la radioscopia de tórax múltiples calcificaciones del tamaño de cabezas de alfiler.

A las dos se les administró al nacimiento B.C.G. por vía oral.

Ambas presentaron un desarrollo completamente normal. En el momento de ser examinadas estaban, como siempre, sin ninguna alteración general (fiebre, anorexia, etc.). Velocidad de sedimentación globular normal. Hemograma, nada de particular.

La madre recuerda que una de las hermanas se atragantó en el momento de administrarle el B.C.G., pero ignora cuál fué.



El Mantoux practicado fué intensamente positivo (vesiculoso) en la niña que presentaba las calcificaciones y débilmente positivo (una +) en la otra hermana.

El diagnóstico que se hizo entonces fué de diseminación broncogena (por topografía de la diseminación) de bacilos B.C.G., y a pesar de la normalidad se instauró un tratamiento con hidrazidas y vitamínicos.

En la actualidad la niña se encuentra perfectamente bien y con la misma imagen radiológica.

Estas niñas fueron examinadas en 1956.

DISCUSION

Dr. SALVAT-ESPASA: Hace notar que la mayoría de los casos presentados correspondían a niños nacidos en el año 1955. Los cuatro casos observados por él, se distinguen por la dureza de los gránulos y por la forma de distribución en alas de mariposa. Manifiesta que consideraba muy difícil el precisar por qué vía había llegado la infección al pulmón, tanto más cuanto en las radiografías no aparecía ningún signo de primoinfección, ni Gohn, ni adenopatías. Considera como posible que se trate de granulias benignas calcificadas, en las que el bacilo no llegaría al pulmón por vía hematogena, y poco probable la vía broncogena, ya que de seguir esta vía los casos serían muy frecuentes, pues los vómitos y regurgitaciones se observan muchas veces después de la administración de la vacuna.

Además, para que exista calcificación es preciso que se produzca la degeneración caseosa y, por lo que sabemos, el B.C.G. no provoca necrosis. En cambio, puede observarse una granulía sin que se aprecien lesiones primarias.

Finalmente insiste en la posibilidad del origen tuberculoso de este proceso, sobre todo si se tiene en cuenta que se trata de niños con elevado grado de inmunización, infectados con bacilos tuberculosos en marcada decadencia del potencial de virulencia, condiciones que influirían en la benignidad de los casos de granulía presentados en esta sesión.

Dr. DOMÉNECH-ALSINA: Describe dos casos típicos de la afección presentada por los conferenciantes. Ambos casos fueron observados recientemente en el curso de una revisión sistemática. El primero se refiere a un niño de tres años y medio vacunado por B.C.G. por vía oral en el período de recién nacido, y que, a pesar de su aparatosa imagen residual, en ningún momento había presentado trastorno ni síntoma alguno. El segundo caso, que se suponía no vacunado por haberlo declarado así su madre, también había ingerido B.C.G., como lo demostró una investigación ulterior. En contraposición con el pri-



mero, y a pesar de la analogía de las lesiones residuales, había presentado un cuadro clínico y radiográfico muy grave y prolongado, totalmente equiparable al de una generalización postprimaria propia de un germen virulento. En el apogeo de su afección se inició un largo tratamiento con hidrazida y estreptomina.

Dr. PÉREZ-SOLER: Dice que, además del caso visto por el doctor SAULEDA a fines de 1955, tenía interés en presentar otro, visto también en dicha época, correspondiente a un niño que a partir de los tres meses de edad venía padeciendo frecuentes resfriados. Había recibido la vacuna B.C.G. A los dos o tres años le visitamos, apreciando una esplenomegalia. Existía un Pirquet positivo. A rayos X apreciamos una imagen de granulia calcificada. Al practicar una revisión a sus familiares encontramos a una hermana de cuatro años con Mantoux. Así, pensamos en que se hubiera tratado de una tuberculosis con diseminación broncogena. Efectuamos un tratamiento con hidrazidas y la enferma mejoró, desapareciendo la esplenomegalia. A nuestro juicio, el caso descrito iba a favor de la etiología tuberculosa de estos procesos. Los episodios catarrales que había presentado este niño eran procesos flogísticos específicos que habían sido tomados por un proceso banal.

Finaliza su intervención declarando que a su juicio el problema quedaba centrado en los siguientes términos:

1. La lesión era producida por una diseminación broncogena por atragantamiento de la vacuna con B.C.G. En este caso había que tener en cuenta que no podía aceptarse una acción necrótica del B.C.G.

2. Contagio tuberculoso con diseminación por vía broncogena y episodio clínico poco evidenciable. Acepta la vía broncogena por no apreciarse lesiones en el campo periférico.

Dr. SAYÉ-SAMPERE: En nuestro libro sobre *«La tuberculosis pulmonar en las personas supuestas sanas y la vacunación antituberculosa»*, publicado en 1938 (1), transcribimos una observación del doctor P. DRUCKER, de Dinamarca, aparecida en 1930 (2), cuya interpretación creemos corresponde a la de las publicadas por el doctor M. SALVAT (3) y a las comunicadas en esta sesión. La observación de DRUCKER fué la siguiente:

Un niño recién nacido de madre tísica, separado de la misma, fué vacunado con B.C.G. por vía digestiva, siendo la cutirreacción ne-

(1) *«La tuberculose pulmonaire chez les sujets apparemment sains et la vaccination antituberculeuse»*, pág. 177. Masson. París, 1938.

(2) P. DRUCKER. Acta Pediátrica, núm. 11, 1960.

(3) M. SALVAT ESPASA. Anales de Medicina y Cirugía. Año XXXV, enero-febrero 1959. Núm. 151, pág. 21.



gativa a las seis semanas, y 18 días después intensamente positiva. La radiografía demostró imagen mediastínica aumentada (¿ganglionar, tímica?) y el examen del contenido gástrico reveló la presencia de bacilo de Koch que estudió el doctor JENSEN, comprobando que era B.C.G. El autor de la observación la interpretó como debida a la penetración del B.C.G. en las vías aéreas en el momento de la vacunación, creándose una lesión radiológicamente invisible. Nuevos exámenes de contenido gástrico hechos a los dos y cuatro meses y medio después, dieron resultado negativo. En las descripciones de vacunados por vía oral desde 1924 hechas en Francia, Rumanía y en América del Sur, y en nuestras propias observaciones en Barcelona y en Montevideo hasta 1951, no hemos comprobado ninguna observación análoga a las descritas, ni en los datos conocidos de las tres grandes experiencias en curso en Rusia, Brasil y Argentina. En 1952, durante seis meses vacunamos a los recién nacidos y a niños de corta edad en la Maternidad. La técnica que utilizamos desde entonces es la siguiente: en el recién nacido sano, al iniciarse el aumento de peso lo vacunamos con 10 cg. de B.C.G. mezclándolos con 30 cc. de agua hervida ligeramente azucarada, que administramos con un pequeño biberón, o a cucharaditas, cuando el niño tiene hambre, un cuarto de hora antes de tomar el alimento. Minutos después toma el pecho o le damos otra toma de agua hervida tibia para diluir el B.C.G. en las vías digestivas superiores. Desde enero de 1953 hasta primeros de septiembre de 1958, en la Oficina del Niño de la Junta de Protección a la Infancia, hemos vacunado en la forma indicada a 1.875 niños, 953 desde el nacimiento a un año, sin que en ningún caso hayamos comprobado observaciones análogas a las comunicadas. En agosto de 1957 vimos con el doctor PÉREZ-SOLER a la niña cuya historia ha descrito. Había sido vacunada por vía digestiva en condiciones que no pudimos conocer en detalle e interpretamos las lesiones como típicas de aspiración broncógena, con toda probabilidad por haberse producido la penetración de la vacuna en las vías aéreas en el momento de la vacunación. Recomendamos que se practicaran exámenes de contenido gástrico para, en caso de encontrar el bacilo, investigar si era virulento o el B.C.G., y que se tratase con estreptomycinina e hidrazida, tratamiento que fué practicado estando la niña en la actualidad en excelente estado.

Se ha señalado por algunos comunicantes que estas observaciones se han comprobado en niños vacunados desde 1955. Es, pues, necesario saber si en esta fecha se ha producido alguna modificación en la naturaleza o en la preparación de la vacuna.

Al corregir el texto que antecede, el doctor F. GONZÁLEZ, Jefe de la Sección de B.C.G. del Laboratorio Municipal, nos ha entregado la



nota que le solicitamos acerca de los datos indicados y que transcribimos textualmente:

«La cepa de B.C.G. que empleamos actualmente en el Laboratorio Municipal de Barcelona para preparar la vacuna fué puesta en circulación en junio de 1955. Se trata de la cepa núm. 888, que nos fué remitida por el Instituto Pasteur, de París.

»El Comité de Estandarización de Productos Biológicos de la O.M.S. pidió al Instituto Pasteur, de París, que enviasen la cepa B.C.G. liofilizada a todos los laboratorios del mundo a intervalos regulares. En consecuencia, desde enero de 1950, esta cepa, conocida con el nombre de cepa 888, es distribuída gratuitamente por el Instituto Pasteur dos veces al año, a todos los laboratorios de B.C.G. que funcionan en el mundo.

»Los investigadores y productores del B.C.G., por la experimentación sobre el cobayo, no han podido poner en evidencia modificaciones de la cepa B.C.G. De todas formas, en lo que concierne a la preparación de la vacuna, es necesario hacer un test de seguridad cada vez que se reciba una nueva cepa, aunque ésta venga de un laboratorio conocido.

»Para el control de esta cepa, en lo que a virulencia se refiere, se inocularon tres cobayos con 10 mg. de B.C.G. por vía intraperitoneal. Al cabo de seis meses los cobayos seguían en buen estado de salud.

»Se practicó también la prueba intraperitoneal de Saz adaptada por PANISSET al estudio del B.C.G.

»Para la evaluación de la actividad del B.C.G. recibido, nos servimos de la prueba de Jensen: apreciación de las reacciones nodulares provocadas en el cobayo por la inoculación intradérmica de pequeñas dosis de B.C.G.

»Habiendo resultado todas las pruebas satisfactorias, la serie de vacuna núm. 1976 fué preparada ya con la nueva cepa.

»Posteriormente asistimos a la Conferencia Internacional Técnica del B.C.G., celebrada en Ginebra del 2 al 6 de octubre de 1956, en donde comprobamos que éramos de los pocos laboratorios (de 39 centros de producción del B.C.G.) que cambiábamos la cepa regularmente, por lo que decidimos no hacerlo más mientras las circunstancias así no lo exigieran.

»Seguimos actualmente preparando la vacuna B.C.G. con la cepa 888 puesta en circulación en junio de 1955.

»Esta cepa es pasada todos los años por patata glicerínada (dos pases) practicándose con ella controles regulares.

»En cuanto a la preparación de la Serie de B.C.G., seguimos la siguiente técnica que ya empleábamos cuando cambiamos de cepa:



»A partir del velo del cultivo sobre patata Sauton que se desarrolla sobre la parte líquida del mismo y a los 15 días de su crecimiento, sembramos un lote de matraces con medio Sauton, con lo que obtenemos, después de ocho días de incubación a 38 grados centígrados, un primer velo de gérmenes que nos sirven para la siembra de los matraces definitivos (segundo velo) para la preparación de la vacuna. La cantidad de medio sintético de Sauton empleada por matraz es de 150 cc. Estos matraces de segundo velo son a su vez incubados en estufa durante tres semanas, en cuyo momento disponemos ya de los gérmenes necesarios para la preparación final de la suspensión vacunante. Los gérmenes separados del medio de cultivo son homogeneizados por medio de la rotación en un matraz que contiene bolas de acero inoxidable.

»Todo lote de vacuna, antes de ser entregado para su empleo, es rigurosamente controlado por lo que se refiere a posibles contaminaciones. A la vacuna, una vez preparada y con recomendación de ser guardada en la nevera, y al abrigo de la luz, se la da una duración de diez días a partir del momento de su elaboración. Se hacen periódicamente controles sobre cavia de la persistencia de la pérdida del poder patógeno y de la conservación de sus propiedades intrínsecas.»