



## CARTAS - TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

### Superdosagem de imunoterapia com PPD causando lesões tuberculose-símile na pele☆☆☆



Prezado Editor,

Apresentamos o caso de uma paciente de 60 anos que, preocupada com a pandemia de COVID-19, realizou imunoterapia com proteína purificada derivada (PPD) de *Mycobacterium bovis*, substância usada para teste tuberculínico de Mantoux. A terapia realizada, com indicação médica, consistiu em autoaplicações subcutâneas, uma por dia, em três dias consecutivos, na região do abdome. Em uma semana a paciente evoluiu com intensa inflamação nos locais das injeções, caracterizada por nódulos dolorosos e eritematosos, com saída de secreção purulenta (fig. 1), seguido de melhora espontânea e lesões cicatriciais em um mês.

Após um ano, a paciente buscou auxílio dermatológico com intenção de melhorar esteticamente as lesões. Ao exame clínico, apresentava três placas subcutâneas mais palpáveis que visíveis com cerca de 3 cm cada, sobrepostas por pele atrófica, com eliminação de secreção caseosa à expressão (fig. 2). Não havia sintomas sistêmicos, tosse ou demais lesões cutâneas. A paciente trouxe a bula do produto injetado,<sup>1</sup> e com a hipótese de reação de superdosagem de PPD foi realizada biópsia cutânea, cuja análise histopatológica evidenciou na coloração de Hematoxilina & eosina (HE) presença de dermatose granulomatosa tipo tuberculoide com necrose caseosa, quadro compatível com “PPD-ite” (fig. 3). O material caseoso foi enviado para pesquisa de PCR pelo método de Xpert MTB/RIF<sup>®</sup> conforme relatado na literatura,<sup>2</sup> com resultado negativo para *M. tuberculosis*. Outros exames, como hemograma completo, IGRA e raio-X de tórax, estavam sem alterações, indicando doença reacional localizada, restrita aos pontos de inoculação.

Optou-se por tratamento com exérese cirúrgica das lesões; o material foi enviado para cultura para micobactérias, que resultou negativa. Nova análise histopatológica, com reação imuno-histoquímica para *M. tuberculosis* e colorações de Ziehl-Neelsen e Fite-Faraco que resultaram

negativas e corroboraram o diagnóstico de “PPD-ite”. A paciente evoluiu com cicatrização total das feridas operatórias, mantendo seguimento na dermatologia e infectologia (fig. 4).

A tuberculose cutânea (TBC) é forma rara de micobacteriose, representando 1%-2% de todas as formas de tuberculose extrapulmonar. O agente etiológico principal é *M. tuberculosis* e, ocasionalmente, *M. bovis* e bacilo Calmette-Guérin (vacina BCG), cepa atenuada de *M. bovis*.<sup>3</sup> Diversos estudos defendem o uso da vacina BCG como imunoterapia no tratamento de neoplasias (bexiga e melanoma), asma, doença de Parkinson, papilomatose respiratória recorrente e até de verrugas cutâneas recorrentes.<sup>4-6</sup> As descrições do uso do PPD com o mesmo intuito são mais raras.<sup>7</sup>

Com a pandemia de COVID-19, notou-se associação de cursos menos graves da doença em pacientes previamente vacinados com a vacina BCG,<sup>8</sup> motivando alguns médicos a indicar imunoterapia com PPD, como o ocorrido com a paciente. Importante ressaltar que o PPD faz parte da prática diária médica de países de alta prevalência de tuberculose, como o Brasil, e que são raros os casos de efeitos adversos quando o exame é realizado da maneira adequada.

A bula do produto injetado pela paciente destaca que a substância está indicada para pesquisa imunológica de sensibilidade tardia (imunidade celular) à bactéria *M. tuberculosis*, e que seu uso não é indicado como imunoterapia. Também explicita os riscos de superdosagem, que podem cursar com quadros semelhantes ao apresentado.<sup>1</sup> Se não tivéssemos acesso à bula do produto utilizado, poderíamos ter confundido o quadro de dermatose granulomatosa reacional por superdosagem de PPD com um de TBC por injeção de BCG.

O exame histopatológico apresentou informações que trouxeram aprendizados importantes. As colorações de Ziehl-Neelsen e Fite Faraco não evidenciaram agente, reforçando o fato de se tratar de dermatose reacional sem presença de micobactéria. Já a reação de imuno-histoquímica negativa indica ausência de reação com antígenos do parasita. Assim, o resultado se relaciona à presença do produto injetado, justamente uma proteína purificada derivada de micobactéria. O exame de PCR negativo do *caseum* reforça esse raciocínio. Por fim, o HE apresentando granulomas com necrose caseosa central nos mostra que esse padrão tão relatado nas infecções por micobactérias tuberculosas está relacionado ao estímulo imunológico provocado pelo antígeno proteico, não necessariamente à presença da bactéria.

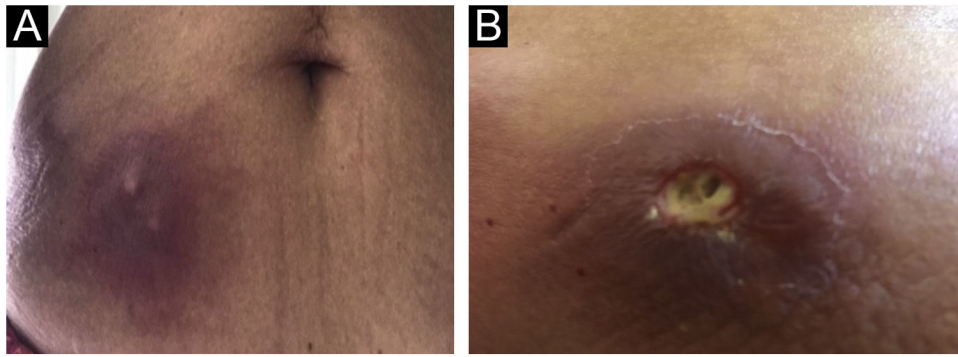
O tratamento proposto com exérese cirúrgica foi indicado após discussão interdisciplinar com a equipe da infecto-

DOI referente ao artigo:

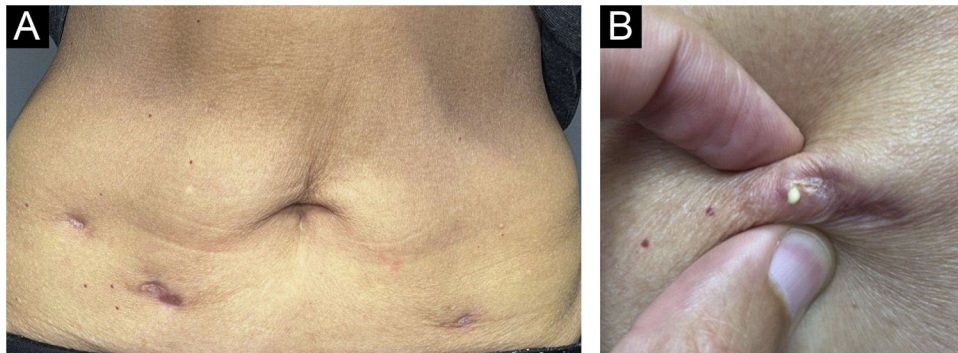
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.007>

☆ Como citar este artigo: Veasey JV, Elia VC, Ribeiro AE, Lellis RF. Overdosage of PPD immunotherapy causing tuberculosis-like skin lesions. An Bras Dermatol. 2024;99:636–8.

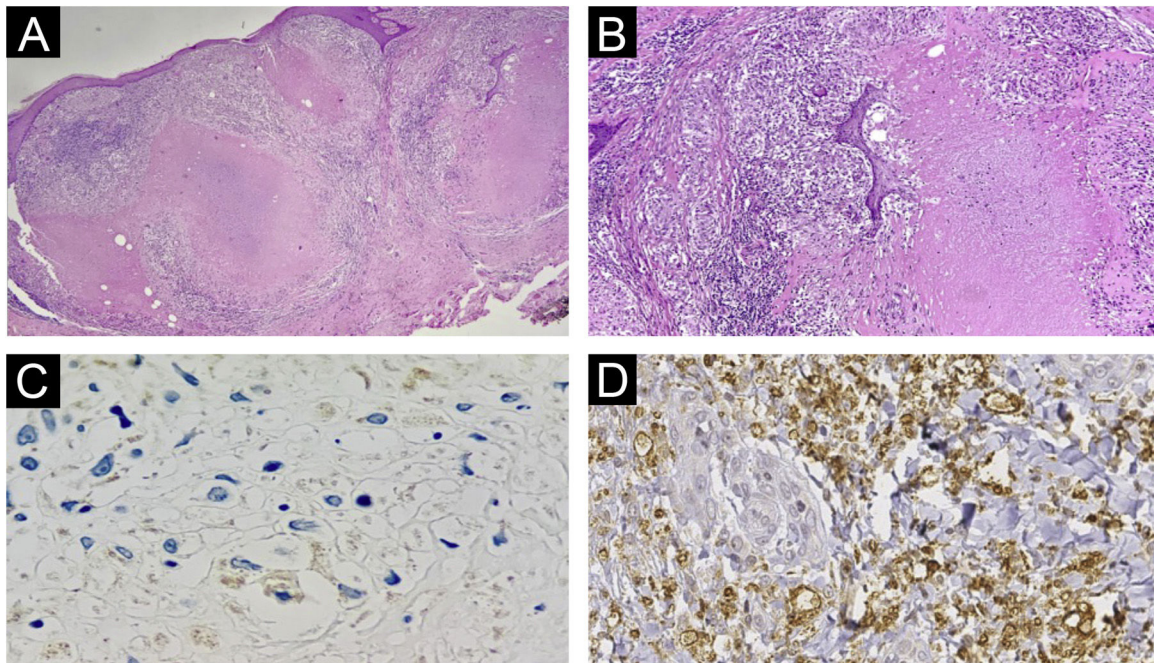
☆☆ Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.



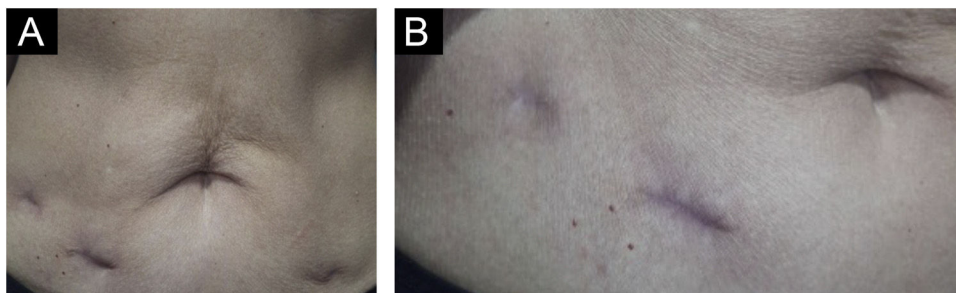
**Figura 1** (A e B) Abscessos nos locais de inoculação de proteína purificada derivada, uma semana após o procedimento.



**Figura 2** (A e B) Aspecto clínico um ano após as injeções, com lesões nodulares que apresentam saída de material caseoso à expressão.



**Figura 3** Exames histopatológicos da paciente com "PPD-ite". (A) Dermatose granulomatosa com intensa necrose caseosa (Hematoxilina & eosina, 40 $\times$ ). (B) Detalhe do granuloma tuberculoide com necrose caseosa (Hematoxilina & eosina, 100 $\times$ ). (C-D) Reação de imuno-histoquímica para *Mycobacterium tuberculosis* negativa.



**Figura 4** (A e B) Aspecto clínico após exérese cirúrgica das lesões (dois meses pós-operatório).

logia. Descrita como opção terapêutica para lesões de TBC refratárias,<sup>3</sup> mostrou-se boa alternativa para o quadro essencialmente cutâneo localizado e trouxe a resolução do quadro sem expor a paciente a tratamento medicamentoso prolongado que poderia trazer efeitos colaterais indesejáveis, principalmente considerando sua faixa etária. A paciente mantém seguimento há seis meses, sem sinais de recidiva.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

John Veasey: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Victoria Elia: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Ana Ribeiro: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Rute Lellis: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Bula PPD anthygenus. [Acesso em 22 jun. 2023]. Disponível em: <<https://www.anthygenus.com.br/files/folders/bula-ppd-bovis.pdf>>.
2. Costa LL, Veasey JV. Diagnosis of cutaneous tuberculosis (lymph node scrofuloderma) using the Xpert MTB/RIF® method. *An Bras Dermatol.* 2021;96:82–4.
3. Brito AC, Oliveira CMM, Unger DA, Bittencourt MJS. Cutaneous tuberculosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2022;97:129–44.
4. Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Berenise gamez Gonzalez I, González-Saldaña N, Sorensen RU. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16:1841–50.
5. Daulatabad D, Pandhi D, Singal A. BCG vaccine for immunotherapy in warts: is it really safe in a tuberculosis endemic area? *Dermatol Ther.* 2016;29:168–72.
6. Heidar NA, Bhat TA, Shabir U, Hussein AA. The urinary microbiome and bladder cancer. *Life (Basel).* 2023;13:812.
7. Salman S, Ahmed MS, Ibrahim AM, Mattar OM, El-Shirbiny H, Sarsik S, et al. Intralesional immunotherapy for the treatment of warts: a network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:922–30.e4.
8. Pereira SM, Barreto FR, Souza RA, de Souza Teles Santos CA, Pereira M, Paixão ES, et al. Previous BCG vaccination is associated with less severe clinical progression of COVID-19. *BMC Med.* 2023;21:145.

John Verrinder Veasey <sup>a,b,\*</sup>, Victória Cerqueira Elia <sup>a</sup>, Ana Estela Ribeiro <sup>a</sup> e Rute Facchini Lellis <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

<sup>b</sup> *Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: [johnveasey@uol.com.br](mailto:johnveasey@uol.com.br) (J.V. Veasey).

Recebido em 18 de maio de 2023; aceito em 6 de julho de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.03.015>

2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).