

Osteíte por BCG Moreau em uma menina vacinada ao nascer

Osteitis in a female infant after vaccination with
BCG Moreau in the neonatal period

Nelson Morrone, Cláudio do Amaral Antonio, Claudio Santilli,
Beatriz Tavares Costa-Carvalho, Denise Rodrigues

Ao Editor:

Paciente do sexo feminino com dois anos e quatro meses de idade, proveniente da cidade de São Paulo (SP). Foi vacinada na maternidade com BCG e referia dor na perna direita, com deambulação prejudicada, há 15 dias; foi medicada com anti-inflamatório não hormonal, apresentando melhora, mas com piora duas semanas após a interrupção da medicação. A radiografia do joelho revelou lesão osteolítica na epífise distal do fêmur direito. A ressonância magnética (Figura 1) detectou lesão em epífise distal do fêmur direito, centromedial, com múltiplas áreas de erosão das corticais; havia maior descontinuidade da cortical; ausência de derrame na porção posteroinferior do côndilo femoral medial. Foi medicada por 14 dias com ceftriaxona, sem melhora. A punção biópsia do joelho direito revelou granuloma, sem evidência de BAAR. Foi iniciado o tratamento com isoniazida, rifampicina e pirazinamida. A investigação dos pais, irmãos e babás não revelou tuberculose pulmonar ou extrapulmonar. Na admissão ao nosso serviço, alguns dias após o início do tratamento, a paciente apresentava bom estado geral; a única anormalidade no exame físico era edema frio e doloroso à palpação no joelho direito, na porção distal e proximal à tibia, com incapacidade funcional.

Os seguintes exames foram realizados: teste tuberculínico, com PPD de 14 mm de endurecimento; radiografia e ressonância magnética do joelho direito; *enzyme-linked immunospot* (ELISPOT) negativo; biópsia do joelho, apresentando escasso tecido ósseo com dois granulomas epitelioides, com necrose caseosa em um deles, e infiltrado crônico linfoplasmocitário; BAAR ausente; cultura positiva para micobactérias; PCR demonstrando a sequência de inserção 6110, que é característica de micobactéria, e presença de duplicação do espaçador 33 da região DR (amplicon, 172 bp), presente apenas na cepa BCG do *Mycobacterium bovis* e ausente no *M. tuberculosis*; PCR

negativa para *M. tuberculosis*; exames de rotina (hemograma, VHS, HIV e avaliação hepática e renal) sem anormalidades; imunidade humoral e celular normal (Tabela 1); e TC de tórax normal.

A evolução clínica foi satisfatória, e a paciente obteve alta após 18 meses de tratamento, apresentando radiografia do fêmur direito normal.

A vacina BCG é usada em muitos países do mundo, e não há regras rígidas em relação a idade de vacinação, grupos a serem vacinados, tipo de vacina, concentração de bacilos, proporção de bacilos vivos e mortos e forma de aplicação. Muitas são as cepas utilizadas; entretanto, há dúvidas quanto ao número total de bacilos viáveis e não viáveis, o que poderia potencializar a imunidade induzida pelos primeiros, assim como quanto à capacidade do PPD em induzir alergias, fatores esses que podem interferir com a potência da vacina ou com suas complicações.^(1,2) No Brasil, a vacinação é realizada nos primeiros dias de vida com a cepa BCG Moreau, com a aplicação intradérmica na inserção do deltoide direito, nas concentrações de 300.000 e 1.000.000 bacilos por dose.

Efeitos colaterais graves são pouco frequentes e incluem ulceração persistente no local de aplicação, adenopatia satélite, osteíte e doença disseminada, a qual pode ocorrer se a imunidade do indivíduo estiver muito diminuída, incluindo os casos de aplicação local da vacina em portadores de carcinoma de bexiga. Na República Checa, a incidência de complicações diminuiu com a utilização de doses menores da vacina.⁽³⁾

Na Rússia, a incidência de tuberculose óssea foi superior à de tuberculose primária, sendo confirmado como causa o BCG em 46% dos casos de osteíte.⁽⁴⁾

No Japão, a incidência foi de 0,2 casos de osteíte/100.000 vacinações, com variação de acordo com a cepa do BCG⁽⁵⁾ e com o uso de vacinas menos reatogênicas.⁽⁶⁾ Na Finlândia,

também a incidência de osteíte variou com a cepa do BCG.⁽⁷⁾

Não foram encontrados registros de osteíte causada por BCG Moreau, mas é preciso assinalar que essa é uma cepa pouco utilizada no mundo em comparação a outras, principalmente BCG Glaxo e BCG Pasteur-Paris. No Brasil, foi recentemente publicado um caso com altíssima probabilidade de osteíte por BCG em uma criança eutrófica e não imunossuprimida, com lesão no rádio e cúbito, embora a identificação do bacilo não tenha sido realizada.⁽⁸⁾

O diagnóstico de osteíte por BCG na nossa paciente é indiscutível. O teste tuberculínico confirmou que a positividade ao PPD não depende do *M. tuberculosis*, pois o ELISPOT

foi negativo. A biópsia revelou granuloma com caseificação, sem a visualização de bacilos, mas a cultura foi positiva, confirmando micobacteriose; a confirmação de BCG foi feita pela presença da sequência de inserção *6110* por PCR, que caracteriza a vacina. Portanto, aparentemente, esse é o primeiro caso comprovado de osteíte por BCG causada pela cepa Moreau. Os critérios clássicos de Foucard e Hjelmstedt⁽⁹⁾ são úteis para levantar a suspeita, pois incluem vacinação prévia no período neonatal, doença com sintomas até quatro anos após a vacinação, ausência de contato com tuberculose, quadro clínico compatível e histopatologia compatível com tuberculose. Esses critérios estavam presentes na nossa paciente, mas a demonstração de *M. bovis* é o critério ouro atual.

A paciente foi tratada com isoniazida, rifampicina e pirazinamida devido ao diagnóstico presuntivo de tuberculose. A probabilidade de osteíte por BCG foi aventada posteriormente e, por essa razão, a pirazinamida foi suspensa porque essa micobactéria é resistente a tal fármaco. O tratamento foi mantido por 18 meses, com cura total. Entretanto, o tratamento somente com isoniazida e rifampicina por 6 meses também foi relatado com sucesso. A recidiva é rara.

A osteíte por BCG é um pouco mais frequente em meninos. A osteíte no úmero seria por continuidade, o que era impossível em nossa paciente. A osteíte por disseminação hematogênica é mais provável e ocorre principalmente nas epífises de ossos longos dos membros, que são muito vascularizados, e geralmente é única,^(5,10) sendo excepcional o comprometimento de outros ossos, tais como o esterno⁽¹¹⁾ e o sacro.⁽¹²⁾ A unilateralidade da doença sugere que, anteriormente ao estabelecimento dos bacilos,

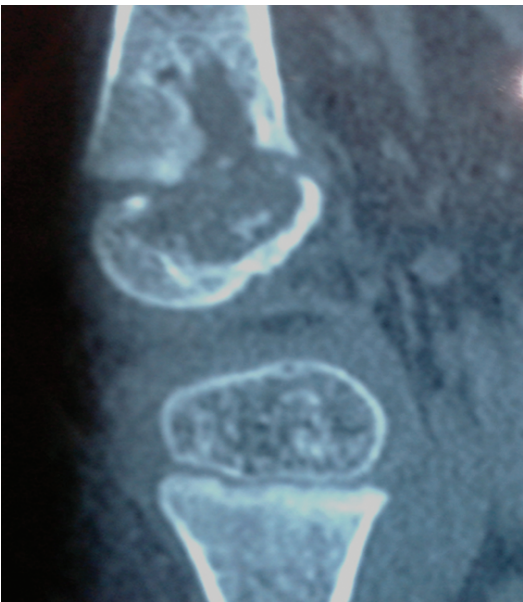


Figura 1 – Ressonância magnética de fêmur direito demonstrando lesões osteolíticas.

Tabela 1 – Estudo da imunidade da paciente.

Exames	Resultados
Anticorpos contra rubéola, sarampo e pneumococos	Normais
Teste de oxidação de di-hidrorodamina	241 unidades (normal > 80 unidades)
Linfócitos totais	5.880 células/mm ³
Linfócitos T totais	3.587 células/mm ³ (61%; normal, 64%)
CD4	37%
CD8	24%
Linfócitos natural killer	5.849 células/mm ³ (13%)
CD56/16 CD3	781 (14%; normal, 6 a 29%)

Nota: O isolamento do BCG foi realizado no Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo (SP), conforme descrito por Yeboah-Manu D et al.⁽¹⁴⁾

pode ter havido alguma razão para o aumento da circulação, como um trauma mínimo. Contudo, é estranho que outros órgãos muito vascularizados sejam mais resistentes.

A disseminação do BCG é facilitada por imunodepressão, que não foi demonstrada em nosso caso, com resultados normais no hemograma, na contagem de linfócitos, CD4, CD8 e linfócitos *natural killer*, assim como em relação a anticorpos contra rubéola, sarampo e pneumococos e ao teste de oxidação de di-hidrorodamina; infelizmente, não foi possível a determinação dos níveis de IL-12, cuja deficiência/ausência pode estar ligada a doença por micobactérias. No Brasil, essa afecção foi evidenciada em dois irmãos com adenite por BCG e com deficiência de formação de IL-12 após estimulação com INF- γ .⁽¹³⁾

Nelson Morrone

Colaborador,

**Instituto Clemente Ferreira,
Secretaria de Estado da Saúde do Estado
de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil**

Cláudio do Amaral Antonio

Médico,

**Instituto Clemente Ferreira,
Secretaria de Estado da Saúde do Estado
de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil**

Cláudio Santilli

Médico,

**Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo (SP) Brasil**

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Professora Adjunta,

**Disciplinas de Alergia e Imunologia
e de Reumatologia, Departamento de
Pediatria, Universidade Federal de São
Paulo, São Paulo (SP) Brasil**

Denise Rodrigues

Médica,

**Instituto Clemente Ferreira, Secretaria
de Estado da Saúde do Estado de São
Paulo, São Paulo (SP) Brasil**

Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2011 Sep 9]. Fine PE, Carneiro IA, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document [Adobe Acrobat document, 45p.]. Available from: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf>
2. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull World Health Organ. 1990;68(1):93-108. PMID:2393003.
3. Vitková E, Galliová J, Kreplá K, Kubín M. Adverse reactions to BCG. Cent Eur J Public Health. 1995;3(3):138-41. PMID:8535371.
4. Kamaeva NG, Chugaev IuP, Grinberg LM, Anisimova NA, Golubeva TV, Kamaev Elu. Clinical and epidemiological features of tuberculosis ostitis in BCG-vaccinated children [Article in Russian]. Probl Tuberk Bolezn Legk. 2009;(1):16-20. PMID:19253678.
5. Koyama A, Toida I, Nakata S. Osteitis as a complication of BCG vaccination [Article in Japanese]. Kekkaku. 2009;84(3):125-32. PMID:19364044.
6. Jou R, Huang WL, Su WJ. Tokyo-172 BCG vaccination complications, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2009;15(9):1525-6.
7. Kröger L, Korppi M, Brander E, Kröger H, Wasz-Höckert O, Backman A, et al. Osteitis caused by bacille Calmette-Guérin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. J Infect Dis. 1995;172(2):574-6. PMID:7622909.
8. Yamada AF, Pellegrini JB, Cunha LM, Fernandes Ada R. Osteitis after BCG vaccination. J Bras Pneumol. 2009;35(3):285-9. PMID:19390729. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000300015>
9. Foucard T, Hjelmstedt A. BCG-osteomyelitis and -osteoarthritis as a complication following BCG-vaccination. Acta Orthop Scand. 1971;42(2):142-51. PMID:4939582.
10. Marik I, Kubát R, Filipický J, Galliová J. Osteitis caused by BCG vaccination. J Pediatr Orthop. 1988;8(3):333-7. PMID:3284907.
11. Saifudheen K, Anoop TM, Mini PN, Ramachandran M, Jabbar PK, Jayaprakash R. Primary tubercular osteomyelitis of the sternum. Int J Infect Dis. 2010;14(2):e164-6. PMID:19524467.
12. Meurice JC, Dore P, Lamotte F, Bataille B, Levard G, Castets M, et al. Sacral tuberculous osteitis [Article in French]. Rev Mal Respir. 1994;11(4):418-20.
13. Lawrence TC, Carvalho BC. Adenite pós vacina BCG em dois pacientes com imunodeficiência de receptor 1 do INFgama. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2006;29(1):18-23.
14. Yeboah-Manu D, Yates MD, Wilson SM. Application of a simple multiplex PCR to aid in routine work of the mycobacterium reference laboratory. J Clin Microbiol. 2001;39(11):4166-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.11.4166-4168.2001>