

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 evidenciação 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 endureção; 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

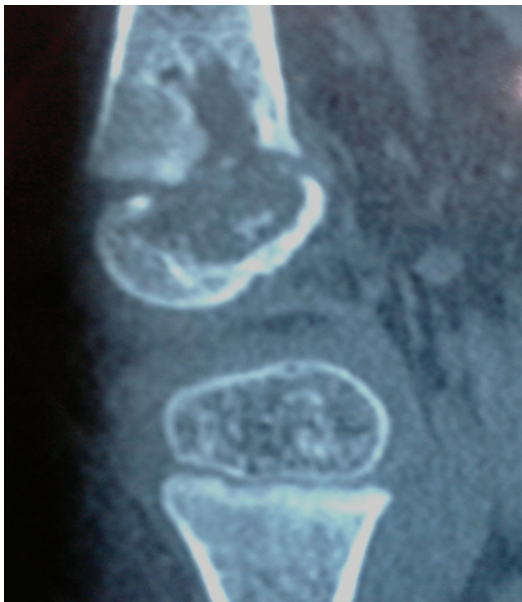


Figura 1 - Ressonância magnética de fêmur direito demonstrando lesões osteolíticas.

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 Hjelmsedt⁽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,

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. Vítková E, Galliová J, Krepela 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, Hjelmsstedt 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, Filipský 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>