

Biomédica 2003;23:202-7

PRESENTACION DE CASOS

Osteomielitis esternal y escrofuloderma por vacuna BCG

Ivohne Fernanda Corrales¹, Jorge Alberto Cortés², María Lucía Mesa³, Graciela Zamora³¹ Departamento de Pediatría, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.² Unidad de Infectología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.³ Centro Médico Ciudadela Colsubsidio, Bogotá, D.C., Colombia

La vacuna BCG se ha usado en todo el mundo desde principios del siglo XX para la prevención de la tuberculosis. Se describe el caso de una niña de 13 meses de edad, previamente sana, que consultó por una masa esternal. El estudio radiológico mostró erosión perióstica. La lesión fue resecada y en la histopatología se encontró una reacción inflamatoria crónica con granulomas caseificantes con compromiso óseo y cutáneo. Se realizó una amplificación por PCR con iniciadores específicos de *Mycobacterium tuberculosis* del ADN obtenido a partir del tejido incluido en parafina, cuyo resultado fue negativo. Los antecedentes de vacunación con BCG, la aparición de este tipo de granulomas y la ausencia de ADN de *M. tuberculosis* en el tejido resecado apoyan el diagnóstico de osteomielitis esternal y escrofuloderma por BCG. La osteomielitis es una complicación infrecuente de la vacunación por BCG, que puede presentarse especialmente en pacientes inmunosuprimidos. La evolución clínica de la paciente no ha demostrado ninguna forma de inmunodeficiencia.

Palabras clave: *Mycobacterium bovis*, tuberculosis, prevención, efectos adversos de vacuna BCG, osteomielitis, microbiología.

Sternal osteomyelitis and scrofuloderma due to BCG vaccination

BCG vaccine has been used for nearly 100 years in the prevention of tuberculosis. The case of a 13 month-old girl vaccinated as a newborn with BCG is described as presenting a sternal mass with associated periostic erosion. The mass was resected, and histopathological examination revealed a chronic inflammatory reaction with caseous granulomas, and extension to bone and skin. PCR amplifications using specific primers for *Mycobacterium tuberculosis* on paraffin-embedded tissue were negative. BCG vaccination at birth, the histological appearance and the absence of *M. tuberculosis* DNA in the resected tissue indicated that osteomyelitis and scrofuloderma were a consequence of BCG. Osteomyelitis is a rarely occurring adverse effect of BCG vaccination, more commonly seen in immunosuppressed patients. In the patient described above, no symptoms of immunodeficiency were seen, however.

Key words: *Mycobacterium bovis*, BCG vaccine adverse effects, osteomyelitis, microbiology.

La vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se ha usado desde su descubrimiento a principios del siglo XX hasta la actualidad para la prevención de la tuberculosis en muchas áreas del planeta. Más de tres mil millones de personas en todo el mundo han sido vacunadas con la BCG (1).

Correspondencia:

Ivohne Fernanda Corrales, Carrera 14 No. 141-A-27, Casa 83, Belmira, Bogotá, D.C., Colombia.
ifcorrales@yahoo.com

Recibido:29/10/02; aceptado: 21/02/03

La vacuna BCG es una suspensión liofilizada de bacilos vivos (Calmette-Guérin) que corresponde a una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, preparada a partir de una cepa estándar, mantenida y suministrada anualmente por el Instituto Pasteur de París (2).

El esquema de vacunación más usado incluye su administración en el momento más próximo al nacimiento; en algunos países, se adiciona un refuerzo a los 10 años. En la mayoría de los niños la inoculación de esta vacuna es inocua (3); sin embargo, se sabe que la BCG, como cualquier

otra vacuna, puede ocasionalmente producir reacciones adversas.

Desde el inicio de su utilización en 1921, su eficacia ha sido duramente cuestionada. Los estudios realizados en diferentes países para evaluar la prevención de diversas formas clínicas de tuberculosis muestran rangos de eficacia variables entre 0% y 80%. Un reciente metanálisis de estos estudios demostró su utilidad en la prevención de la tuberculosis miliar y las formas mortales, con reducciones de 50% a 80%, así como una menor frecuencia en las formas extrapulmonares (4). La protección conferida por la BCG resulta en la reducción de la bacilemia asociada con la primoinfección tuberculosa, con lo cual se reduce la probabilidad de que las bacterias sean transportadas por la circulación sanguínea a otras regiones pulmonares, las meninges, los riñones o el hueso, principalmente (4). Estas amplias diferencias en la eficacia pueden deberse a características propias de las cepas utilizadas y de la población vacunada. Adicionalmente, la BCG confiere protección frente a la enfermedad de Hansen y los estudios realizados en áreas endémicas han demostrado su utilidad en el control de esta enfermedad micobacteriana (5).

En nuestro país, la BCG pertenece al grupo de vacunas del Programa Ampliado de Inmunizaciones y se debe administrar a todo niño al nacimiento (6).

Descripción del caso

Una niña de 13 meses de edad, natural y procedente de Bogotá, fue valorada en un servicio de urgencias por un cuadro clínico de 24 horas de evolución consistente en la aparición de una masa de 1 cm de diámetro en el manubrio esternal, sin presencia de fiebre; no tenía antecedentes médicos de importancia, salvo una dermatitis atópica. La paciente es fruto de un tercer embarazo, controlado, sin complicaciones, parto vaginal eutócico a término, con peso y talla adecuados para la edad gestacional y desarrollo psicomotor adecuado. El esquema de vacunación era completo y la vacuna BCG se colocó a los 16 días de vida. La paciente provenía de un nivel social medio, sin factores de riesgo ambientales.

Los hermanos de la paciente tenían 14 y 16 años y eran sanos. No había exposición a pacientes sintomáticos respiratorios. En el examen físico sólo se evidenció la presencia de una masa de aproximadamente 1 cm en la unión del manubrio con el cuerpo esternal, sin dolor, sin induración e inmóvil, sin eritema. Se solicitó un estudio radiológico del esternón que mostró aumento de la densidad de los tejidos blandos en la región preesternal con pobre definición del segundo núcleo del esternón, el cual se encontraba separado por un espacio amplio (12 mm). Se definían claramente las márgenes óseas y no había esclerosis ni destrucción ósea. Estos hallazgos sugerían una condritis infecciosa. Se intervino quirúrgicamente y en el procedimiento se extrajo un material descrito como purulento. La biopsia por congelación mostró un tejido fibroso con inflamación aguda y crónica grave. En una de las muestras de tejido se logró aislar *Staphylococcus epidermidis*, así como en un hemocultivo. No se iniciaron antibióticos.

Biopsia

Se procesaron múltiples fragmentos de la lesión de color pardo rojizo, elástico, con un volumen de 1 ml, múltiples fragmentos de tejido osteo-cartilaginoso con un volumen de 1,2 ml y un fragmento de piel de 1,7 x 1 cm que recubría una masa de 2 x 2 x 1,2 cm, redondeada, blanco-amarillenta, de aspecto encapsulado de 0,1 cm de espesor.

El estudio microscópico mostró una reacción inflamatoria abscedada y granulomatosa con necrosis de caseificación y células gigantes tipo Langhans compatible con origen secundario a la aplicación de la BCG (figuras 1-3). Los fragmentos de esternón, cartílago y secuestro mostraron una osteomielitis aguda y crónica con células gigantes tipo Langhans. Las coloraciones especiales de ZN, PAS y Gomori no demostraron gérmenes. En conjunto, consideramos que la lesión ósea fue la inicial y que desde allí se extendió al tejido celular subcutáneo y a la piel, constituyendo un ejemplo típico de escrofuloderma por BCG.

Reacción en cadena de la polimerasa

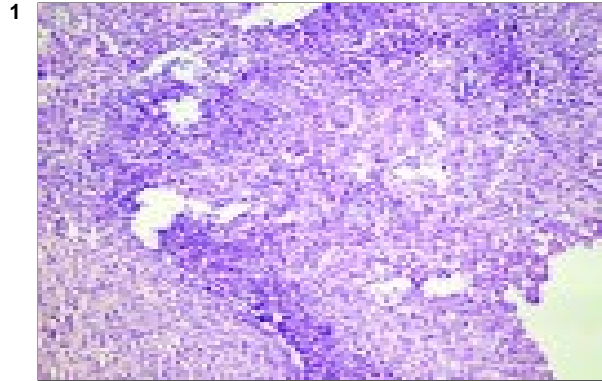
El ADN se extrajo de la biopsia de piel y hueso incluida en parafina (6) y se realizó una PCR



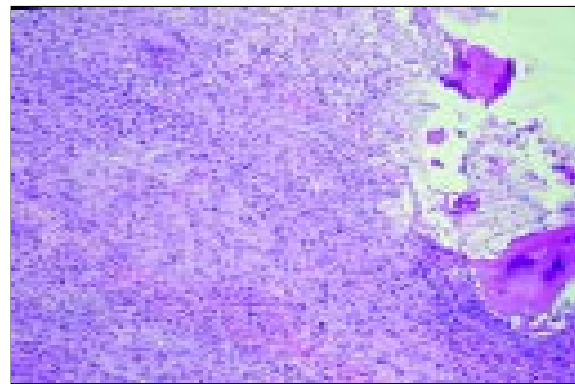
Figura 1. Visión panorámica de la lesión. Obsérvese la lesión granulomatosa que se extiende desde la dermis profunda hacia la epidermis. HE, 2,5X.

Figura 2. Reacción granulomatosa mixta. Se observan células tipo Langhans en el centro del área necrótica. HE, 10X.

Figura 3. Importante reacción inflamatoria crónica alrededor del hueso. HE, 12,5X.



2



3

utilizando iniciadores exclusivos para *M. tuberculosis* de la proteína MTP40 (7) en el Instituto de Inmunología del Hospital San Juan de Dios. La amplificación de esta PCR fue negativa.

La evolución posterior de la paciente ha sido favorable con recuperación de su estado general. No se administraron medicamentos anti-tuberculosos. No hay evidencia radiológica ni gammagráfica de diseminación. La PPD (por técnica de multipunción, Aventis Pasteur) fue de 4 mm.

En conclusión, en esta niña de 13 meses se consideró como diagnóstico la osteomielitis y escrofuloderma por vacuna BCG con la aparición de una masa esternal. Los hallazgos histopatológicos de granulomas mixtos y caseificantes, el antecedente de la vacunación por BCG neonatal, la ausencia de ADN de *M. tuberculosis* por PCR en el tejido y la evolución posterior apoyan este diagnóstico.

Discusión

En una infante con una masa esternal, como fue el caso de esta paciente, se pueden considerar varias patologías que incluyen tumores como el sarcoma de Ewing, el condroblastoma, el granuloma eosinofílico, el osteoma osteoide, el quiste óseo aneurismático, el linfangioma, el encondroma, el hemangioma, los hamartomas, las fracturas y las osteomielitis por otras causas. Como algunas de estas patologías son malignas, su presencia alarma al pediatra (8).

En el caso descrito, la histopatología indicó la presencia de una enfermedad granulomatosa. Teniendo en cuenta el antecedente de vacunación con BCG, el tiempo de desarrollo de la enfermedad y su localización, el diagnóstico de osteomielitis por BCG es una posibilidad importante. Se han descrito casos de masas paraesternales que se han relacionado con la vacunación por BCG sin haber sido completamente confirmadas (9). Otros

autores han descrito localizaciones aledañas al sitio de inoculación (10).

Entre los individuos vacunados con BCG se ha observado como complicación la diseminación del bacilo, con lesiones que se presentan con una frecuencia de un caso por millón, y efectos locales adversos graves en aproximadamente 2% de los individuos (3). La osteomielitis por BCG se ha informado en Europa (11) y Japón (12), tanto en niños con inmunidad normal como en aquéllos con defectos inmunitarios. Es posible que el diagnóstico no se haga a menos que el médico tenga un alto índice de sospecha o que se cuente con las técnicas adecuadas y sensibles para la identificación, como el cultivo o la PCR (13). Se ha informado la diseminación del bacilo posterior a la inoculación intravesical en el manejo del cáncer de vejiga (14).

La frecuencia de efectos adversos es extremadamente baja. Incluso en pacientes inadvertidamente inoculados con altas dosis de BCG, la presencia de reacciones secundarias de carácter sistémico es rara (3,15). La mayoría de las reacciones presentadas fueron localizadas en el sitio de inoculación o en el ganglio axilar correspondiente.

El escaso conocimiento de la osteomielitis por BCG se debe a la dificultad para realizar el diagnóstico, ya que éste se basa en la identificación positiva de esta cepa de *M. bovis* en cultivo tisular, el cual no es fácil de realizar. Existen diversos problemas asociados con el diagnóstico debido a la baja sensibilidad de los cultivos (hasta 50% en algunos casos), así como a la lentitud del crecimiento de la micobacteria, lo que demora la instauración del tratamiento adecuado. En los últimos años, la aplicación de las técnicas de biología molecular ha hecho más fácil la identificación de los organismos del complejo de *M. tuberculosis*. Se ha utilizado el análisis de secuencias de ADN del gen *pncA* a través de la reacción en cadena de la polimerasa y de las secuencias polimórficas de cadena sencilla para su diagnóstico (13). Este gen se ha descrito recientemente y permite diferenciar las osteomielitis tuberculosas de aquéllas ocasionadas por BCG, gracias al polimorfismo presente (16).

El patrón histológico usual es el de una inflamación granulomatosa con células epitelioides, células gigantes de Langhans e infiltración con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Se encuentra también necrosis de caseificación en las áreas óseas que son iguales a las de la tuberculosis. Los bacilos ácido-alcohol resistentes son también más difíciles de encontrar en el estudio histológico, ya que el proceso de fijación reduce de forma importante el número de bacilos identificables (17).

La frecuencia de la osteomielitis por BCG se ha considerado de menos de un caso en 80.000 a 100.000 vacunados (18) y se estima que puede haber cuatro veces más casos si se tienen en cuenta aquéllos no confirmados.

Los primeros síntomas de la osteomielitis por BCG aparecen un año después de la aplicación de la vacuna con un rango entre 3 y 26 meses, aunque algunos autores han informado su aparición hasta cinco años después de la vacunación (19).

La osteomielitis por BCG se puede presentar en vértebras, costillas, esternón o clavículas y la sintomatología incluye dolor, dificultad en la movilización si hay una extremidad afectada y eritema en el área comprometida (19). La apariencia general suele ser buena aunque se puede presentar fiebre persistente de bajo grado.

Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (10) y la velocidad de sedimentación globular pueden encontrarse ligeramente elevados (19). Los cambios radiológicos son útiles, pero su sensibilidad no es muy alta (19). Estos pueden corresponder a lesiones osteolíticas bien demarcadas por zonas delgadas de esclerosis en la metafisis con infartos corticales y edema de tejidos blandos (19). No suele haber compromiso articular. Dentro del diagnóstico diferencial de este cuadro radiológico se encuentran la tuberculosis, la infección bacteriana o micótica y el granuloma eosinofílico.

La patogénesis de la osteomielitis por BCG se desconoce, aunque se han identificado algunas cepas de la misma y la vía utilizada (por ejemplo, inoculación directa en el hueso), como factores de riesgo. Otros factores de riesgo involucran la dosis de la vacuna y el contenido total de bacterias

inoculadas (18). Se ha descrito una tendencia familiar a realizar estas complicaciones, lo que sugiere defectos genéticos en las vías de la respuesta inmunológica necesaria para la contención de la infección por este bacilo intracelular (20,21). En Japón se demostró un defecto en el receptor de interferón gamma en un grupo de pacientes con osteomielitis por BCG (12). En el caso de nuestra paciente, su historia clínica previa y su evolución posterior no sugiere una inmunodeficiencia celular de base. Es útil recordar que la vacunación con BCG se encuentra contraindicada en pacientes con inmunodeficiencias de tipo celular y la Organización Mundial de la Salud prohibió su utilización en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humano (22).

El mejor régimen terapéutico no se conoce (23), aunque en cualquier caso, la pirazinamida parece no tener utilidad debido a la resistencia intrínseca de *M. bovis*. El tratamiento usual de la osteomielitis por BCG incluye isoniazida (15 mg/kg/día), rifampicina (10 mg/kg/día), etambutol (15 mg/kg/día) y estreptomycin (20 mg/kg/día). La duración del tratamiento médico es de un año y suele acompañarse de manejo quirúrgico como desbridamiento y curetaje (19).

La presentación de los efectos adversos graves se debe ver comparativamente con el beneficio generado por la vacunación. Esta vacuna es quizás uno de los productos biológicos con los cuales se tiene mayor experiencia en todo el mundo y su eficacia es comprobada (4). En Colombia se recomienda la vacunación masiva de los recién nacidos (2), lo cual es de gran utilidad, teniendo en cuenta las altas tasas de infección por tuberculosis en nuestro país y el efecto protector de la BCG frente a la enfermedad de Hansen.

La descripción de casos como el aquí presentado no pretende desalentar la vacunación con BCG. Por el contrario, queremos resaltar la importancia y obligatoriedad de proteger a los niños contra las formas graves de TBC y, de igual forma, alertar a los profesionales de la salud en la posibilidad de detectar efectos adversos que, manejados oportunamente, no tendrán consecuencias graves en los pacientes vacunados. Además, estas

complicaciones de la vacuna pueden implicar algún grado de inmunodeficiencia celular que puede ser detectado y manejado oportunamente.

Aunque existen otros prospectos de vacunas para la tuberculosis (24), la BCG podría ser utilizada como vector de otros productos recombinantes inmunoestimulantes (1,25,26), de tal manera que su aplicación tiene todavía un largo camino por recorrer.

Agradecimientos

Los autores expresan un agradecimiento muy especial al profesor Gerzaín Rodríguez Toro, del Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Salud y Maestro Universitario de la Universidad Nacional de Colombia, por su gentil colaboración y ayuda; a Rosa Elena Romero, bacterióloga del Instituto de Medicina Legal, por su colaboración con la realización de la PCR para tuberculosis, y a Luis Javier Ossa, médico patólogo de la Clínica Colsubsidio, por su amable colaboración.

Referencias

1. **Collins HL, Kaufmann SHE.** Prospects for better tuberculosis vaccines. *Lancet Infect Dis* 2001;1:21-8.
2. **Ministerio de Salud.** Norma técnica para la vacunación según el Programa Ampliado de Inmunización, PAI. Bogotá: Ministerio de Salud; 1999.
3. **Puliyel JM, Hughes A, Chiswick ML, Mughal MZ.** Adverse local reactions from accidental BCG overdose in infants. *BMJ* 1996;313:528-9.
4. **Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al.** Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994;271:698-702.
5. **Zodpey SP, Bansod BS, Shrikhande SN, Maldhure BR, Kulkarni SW.** Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) against leprosy: a population-based case-control study in Nagpur, India. *Lepr Rev* 1999;70: 287-94.
6. **Faizal M, Jiménez G, Burgos G, del Portillo P, Romero RE, Patarroyo ME.** Diagnosis of cutaneous tuberculosis by polymerase chain reaction using a species-specific gene. *Int J Dermatol* 1996;35:185-8.
7. **del Portillo P, Murillo LA, Patarroyo ME.** Amplification of a species-specific DNA fragment of *M. tuberculosis* and its possible use in diagnosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2163-8.
8. **Andran F, Ciftci A, Senocak E, Akcoren Z, Gögüs SE.** Chest wall hamartoma: an alarming chest lesion with a benign course. *J Ped Surg* 1998;33:727-9.

9. **Karnak I, Akcoren Z, Gogus S, Caglar M, Tanyel FC.** Granulomatous osteomyelitis of the sternum presenting with a parasternal mass: a possible relation to the bacillus Calmette-Guérin vaccine. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1534-6.
10. **Peltola H, Salmi I, Vahvanen V, Ahqvist J.** BCG vaccination as a cause of osteomyelitis and subcutaneous abscess. *Arch Dis Child* 1984;59:157-61.
11. **Hugosson C, Harfi H.** Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency. *Pediatr Radiol* 1991;21: 166-7.
12. **Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Takada H, Ahmed S, Obinata K, et al.** Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan; identification of dominant partial interferon-g receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 2002; 185:706-9.
13. **Kamenosono N, Sarker KP, Yoshino S, Ikei J, Matsuda Y.** Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:332-3.
14. **Viallard JF, Denis D, Texier-Maugein J, Parrens M, Faure I, Pellegrin JL, Leng B.** Disseminated infection after bacilli Calmette-Guérin instillation for treatment of bladder carcinoma. *Clin Infect Dis* 1999;29: 451-2.
15. **Miles MM, Shaw RJ.** Effect of inadvertent intradermal administration of high dose percutaneous BCG vaccine. *BMJ* 1996;312:1205.
16. **Lin CJ, Yang WS, Yan JJ, Liu CC.** *Mycobacterium bovis* osteomyelitis as a complication of Calmette-Guérin (BCG) vaccination: rapid diagnosis with use of DNA sequencing analysis. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:1305-11.
17. **Fukunaga H, Murakami T, Gondo T, Sugi K, Ishihara T.** Sensitivity of acid-fast staining for *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed tissue. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:994-7.
18. **Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE.** Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:1043-52.
19. **Wang MN, Chen WM, Lee KS, Chin LS, Lo WH.** Tuberculous osteomyelitis in young children. *J Pediatr Orthop* 1999;19:151-5.
20. **Banac S, Franulovic J.** Familial liability to complications after BCG vaccination. *Acta Paediatr* 1997;86:899-902.
21. **Alvarez CA, Cortés JA, Peñaranda E, Gómez JE.** La respuesta TH1/TH2 en organismos intracelulares. *Acta Med Colomb* 1999;24:209-19.
22. **Moss WJ, Clemens CJ, Halsey NA.** Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Org* 2003;81:61-70.
23. **Pauker M, Seelefreund M, Morain G.** Conservative treatment of a BCG osteomyelitis of the femur. *Arch Dis Child* 1977;52:330-1.
24. **Lowrie DB, Tascón RE, Colston J, Silva C.** Towards a DNA vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 1994;12: 1537-40.
25. **Stover CK, de la Cruz VF, Fuerst TR, Burlein JE, Benson LA, Bennett LT, et al.** New use of BCG for recombinant vaccines. *Nature* 1991;351:456-60.
26. **Cirillo JD, Stover CK, Bloom BR, Jacobs WR, Barletta RG.** Bacterial vaccine vectors and bacillus Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 1995;20:1001-9.