

## BCGosis y Enfermedad Granulomatosa Crónica. Reporte de caso clínico

### BCGosis and Chronic Granulomatous Disease. Clinical case report

Dr. Armando Quero-Hernández<sup>1</sup>  
Dra. María Magdalena Velasco-Santiago<sup>2</sup>  
Dr. Ulises Reyes-Gómez<sup>3</sup>  
Dra. Kathia L. Reyes-Hernández<sup>3</sup>  
Dr. Alejandro Quero-Estrada<sup>4</sup>

#### RESUMEN

**Introducción.** La aplicación de BCG es segura y efectiva; sin embargo, pueden ocurrir complicaciones como la BCGosis, entidad que puede tener un curso fatal. El objetivo del presente estudio es presentar un caso de Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) complicado por BCGosis.

**Caso clínico.** Femenina de 9 meses de edad con induración y ulceración de la región deltoidea derecha, en sitio de aplicación de la BCG; presentaba, además, adenopatía submaxilar ipsilateral, fiebre intermitente, evacuaciones líquidas y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. La EGC se confirmó mediante la prueba de dihidrohodamina-123.

**Discusión.** Las complicaciones diseminadas por BCG en pacientes con EGC son de 75 a 90%, en menor frecuencia de médula ósea (14%). La recurrencia de la enfermedad diseminada es de 27% y el fallecimiento puede ser de hasta 18%. Por ello, las reacciones adversas severas de la BCG deben hacer sospechar EGC y, por otro lado, su aplicación está contraindicada en estos pacientes.

**Conclusión.** La BCGosis es una complicación sistémica por la vacuna, cuando ésta ocurre, es probable que el paciente curse con alguna inmunodeficiencia severa; la EGC es la más común. Tiene alto riesgo de mortalidad, aunque el tratamiento antifímico asociado con interferón ha dado buenos resultados.

**Palabras clave:** enfermedad granulomatosa crónica, BCGosis, tratamiento.

Fecha de recepción: 19 de octubre de 2018

Fecha de aceptación: 26 de octubre de 2018

1 Hemato-Oncólogo Pediatra, adscrito al Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca.

2 Neumóloga Pediatra, adscrita al servicio de Neumología, División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca.

3 Departamento de Investigación, Clínica de Especialidades "Diana", Oaxaca.

4 Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca.

Correspondencia: Dr. Armando Quero-Hernández. Dirección: Calzada Porfirio Díaz, # 400, Colonia Reforma, C. P. 60050, Oaxaca, Oaxaca. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx

## ABSTRACT

**Introduction.** The application of BCG is safe and effective; however complications can occur such as BCGosis, entity that can have a fatal course. The objective is to present a case of chronic granulomatous disease (CGE) that complicated with BCGosis.

**Clinical case.** Female patient 9 months of age with induration and ulceration of the right deltoid region, in place of application of BCG, ipsilateral submaxillary adenopathy and intermittent fever, fluid evacuations and generalized tonic-clonic seizures. The dihydrorhodamine-123 test was positive.

**Discussion.** The complications disseminated by BCG in patients with EGC are from 75 to 90%, in lower frequency to bone marrow (14%). The recurrence of the disseminated disease is 27% and the death can be up to 18%. Therefore, severe adverse reactions of BCG should make EGC suspect and, on the other hand, its application is contraindicated in these patients.

**Conclusion.** The BCGosis, is a systemic complication by the vaccine, when it is likely that the patient will have some severe immunodeficiency; the EGC is the most common. It has a high risk of mortality and the antituberculosis treatment associated with interferon  $\gamma$  has given good results.

**Keywords:** chronic granulomatous disease, BCGosis, treatment.

## INTRODUCCIÓN

La Norma Oficial Mexicana (NOM-036. Prevención y control de enfermedades. Aplicación vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en humanos), señala con carácter de obligatoriedad la inmunización activa con la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) a todo recién nacido y lactantes hasta de un año de edad, con el objetivo de evitar infecciones severas por el bacilo tuberculoso. Se estima que a nivel mundial, más de 100 millones de niños son vacunados cada año, sin embargo, el riesgo de complicaciones pueden ocurrir sobre todo cuando la administración del biológico se realiza con mala técnica, inoculación subcutánea en lugar de intradérmica, dosis de la vacuna, virulencia residual del biológico y/o una red fría inadecuada. La vacuna está constituida por bacterias vivas atenuadas de origen bovino, que pueden diseminarse más allá del sitio del inóculo, en especial a los ganglios linfáticos regionales y, eventualmente, de manera sistémica bajo ciertas condiciones clínicas propias del individuo vacunado.

La frecuencia de complicaciones es diferente en cada área geográfica y el tipo de la lesión puede ser en forma de BCGitis o como BCGosis, la cual se presenta en forma diseminada y, en algunos casos, tiene un cur-

so fatal. La incidencia estimada de las complicaciones es de 0.01 a 0.4 por cada 100,000 vacunados.<sup>1,2</sup> Asimismo, se ha estimado un caso de complicación localizada por 2,500 niños vacunados y un caso con complicaciones diseminadas por 100,000 niños vacunados.<sup>3,4</sup> Las complicaciones más severas se han reportado en individuos que han sido vacunados y que cursan con algún tipo de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

En el presente estudio, se describen las características clínicas de un lactante con EGC que se complicó con un evento adverso sistémico, después de haber sido vacunado con BCG.

## CASO CLÍNICO

Se trató de lactante femenina de 9 meses de edad, hija de padres sanos, sin consanguinidad. Con el antecedente de madre de 30 años de edad, la cual presentó en su segunda gesta un embarazo anembrionario. Sin ningún otro antecedente heredofamiliar de importancia.

Su padecimiento inició a los 2 meses de edad con induración y ulceración de la región deltoidea derecha, en el sitio de aplicación de la vacuna BCG; además de adenopatía submaxilar ipsilateral y fiebre intermitente. Fue tratada con diversos antimicrobianos con remisión

parcial de la adenopatía submaxilar. Ocho días previos al ingreso, sufrió fiebre continua y evacuaciones líquidas, por lo cual fue llevada al Hospital General de Oaxaca; a su ingreso presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas.

La exploración física a su ingreso reportó un peso de 7 kg, frecuencia cardíaca 112 por minuto, frecuencia respiratoria 32 por minuto, TA 78/44 mmHg y saturación arterial de oxígeno de 92%. Se le observó con mal estado general, soporosa, con espasticidad generalizada e irritable, supravversión de la mirada, rigidez de nuca y Glasgow de 11 puntos. Con ojos hundidos y mucosas secas. Tórax simétrico, sin datos de dificultad respiratoria y murmullo vesicular normal. En la región deltoidea derecha presentaba dos lesiones de bordes irregulares, cubiertas por costra de aspecto necrótico y base indurada, de 1 cm y 2cm de diámetro (figura 1). Además, se confirmó conglomerado ganglionar en hueso axilar derecho, indurado, indoloro y móviles. En abdomen, se encontró hepatomegalia de 5x5x4 cm debajo de reborde costal derecho. El resto de la exploración resultó sin alteraciones.

Una Biometría Hemática (BHC) inicial reportó: Hb de 9.3 gr/dl, VCM 71.6 fl., HCM 20.6 pegr, leucocitos de 29,820/mm<sup>3</sup>, neutrófilos totales 21,470/mm<sup>3</sup>, linfocitos 5,080/mm<sup>3</sup> y plaquetas de 342,000/mm<sup>3</sup>. El

estudio del líquido cefalorraquídeo con 30 leucocitos/mm<sup>3</sup>, PMN 90%, mononucleares 10%, glucosa 55gr/dl, proteínas 90mg/dl, Ph 8, aspecto incoloro.

Reacciones febriles, serología TORCH, VIH, BAAR seriado de jugo gástrico, Quantiferon, hemocultivos y cultivo de LCR negativos, así como cultivos de BAAR y PCR resultaron ambos negativos. El Perfil de inmunoglobulinas reportó IgG 1790 mg/dl, IgA 59.8 mg/dl, IgM 119 mg/dl, IgE 61.0 UI/ml, y complemento C3 81 mg/dl, C4 29 mg/dl, todos en rango normal. La subpoblación linfoide: CD4 50.2% (2304.18 totales), CD 8 17.3% (794 totales), CD 56 12.2%, CD19 20.3%, también en rango normal.

En la radiografía AP de tórax, se observó un patrón de infiltración alveolar difuso en el hemitórax derecho, con imagen de derrame pleural marginal ipsilateral; y en el lado izquierdo, un infiltrado de aspecto micronodular, localizado a nivel paracardíaco (figura 2). El estudio ultrasonográfico de tórax reportó derrame pleural bilateral de escasa cantidad.

La citometría de flujo para la dihidrorhodamina-123 se reportó como positiva, lo que apoyó el diagnóstico de EGC autosómica, recesiva, con subunidad ausente p67PHOX (figura 3).



Figura 1. En la imagen de la izquierda se observa la espasticidad generalizada del paciente y en la imagen derecha, los detalles de las lesiones ulceradas.



Figura 2. Radiografía AP de tórax con infiltración alveolar difusa en el hemitórax derecho e imagen de derrame pleural marginal ipsilateral. En hemitórax izquierdo se observa infiltrado de aspecto micronodular localizado a nivel paracardiaco.

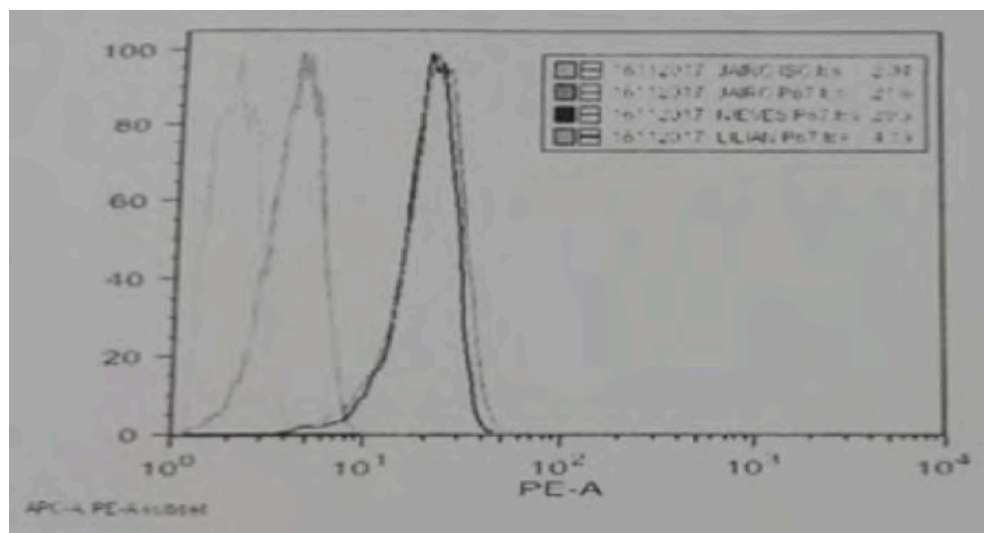


Figura 3. Histograma de la citometría de flujo en donde se aprecia la intensidad de la fluorescencia de la subunidad P67PHOX (pe). El histograma de línea tenue (ausencia de expresión) corresponde al paciente y los dos histogramas que se superponen corresponden a ambos padres y expresan la subunidad.

Su proceso evolutivo se ha caracterizado por infecciones recurrentes, sobre todo a nivel pulmonar, descartando proceso fímico a nivel de meninges con PCR del LCR negativo, y el tratamiento ha sido con base en cobertura antibiótica empírica acorde con las complicaciones que se presentaron, además de interferón  $\gamma$ . El

tratamiento específico para la BCGosis fue con base en triple esquema con Rifampicina, Isoniazida y Ethambutol (10,10 25mg/k/d), en rangos terapéuticos. La paciente se mantiene estable y sin secuelas neurológicas a 2 años del diagnóstico.

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con EGC, que a los 2 meses de edad tuvo una reacción adversa a la inmunización con BCG de tipo sistémica; el sitio de aplicación fue afectado con proceso inflamatorio e involucró cadenas ganglionares submandibular, axilar ipsilateral, así como cambios en el parénquima pulmonar, hepático a su ingreso y que, posterior al inicio del tratamiento antifímico, hubo resolución clínica. Se descartó compromiso neurológico central con análisis del LCR en busca de BAAR. Dado el contexto clínico y el antecedente de BCG, se protocolizó ante la sospecha de cursar con alguna entidad de inmunodeficiencia, confirmando la EGC por citometría de flujo que demostró ausencia de la subunidad p67PHOX.

La EGC es una inmunodeficiencia primaria hereditaria e infrecuente; se caracteriza por presentar alteraciones en la función fagocítica de los neutrófilos, monocitos y macrófagos, con manifestaciones de infecciones sistémicas recurrentes, por bacterias y hongos, alteraciones en la reacción inflamatoria y fenómenos de autoinmunidad, causados por la disfunción del complejo NADPH oxidasa.

El complejo NADPH oxidasa está constituido por un ensamble de 5 proteínas: dos localizadas en la superficie de la membrana (glicoproteína gp91phox y la proteína no glicosilada p22phox), ambas forman el heterodímero b558 y tres proteínas citoplasmáticas (gp p47phox, p67phox y p40phox). Cuando ocurre la activación de las células fagocíticas, las proteínas p47phox, p67phox y p40phox traslocan al citocromo b558 y, con ello, reclutan Rac1/2, que da por resultado un cambio conformacional en el gp91phox, lo cual permite al NADPH citoplasmático donar un electrón al oxígeno molecular en el fagolisosoma para generar superóxido. Los iones superóxido inmediatamente dan lugar a especies reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso, radicales hidroxilo y aminas secundarias que son tóxicos para los microorganismos fagocitados.<sup>5,6</sup> Las mutaciones en cualquier constituyente de este complejo

enzimático alteran la formación de las sustancias reactivas del oxígeno y dificultan así la actividad microbicida de los microorganismos fagocitados, lo cual es la característica principal de la EGC.<sup>7</sup>

La incidencia de la EGC es variable, principalmente por las características étnicas; se estima un caso por 100,000 a 1 por 200,000 nacimientos. En México, se señala que la frecuencia es de 14%; en América Latina, 40% dentro de las inmunodeficiencias primarias; mientras que en Europa se registra 8%. Afecta en principio a los varones, dado que la mayoría de los casos está ligada al cromosoma X. En comunidades con matrimonios consanguíneos, el patrón de herencia tiende a ser autosómico recesivo, y una mayor frecuencia.<sup>8,9</sup>

El diagnóstico de la EGC, en nuestro caso, se realizó por citometría de flujo en sangre periférica para identificar expresión de la subunidad p67PHOX. Existen diversas técnicas para el diagnóstico de la EGC. De manera clásica y durante años se realizó con la prueba de nitroazul de tetrazolio. En esta prueba se evalúa la función de la NADPH oxidasa para la producción de superóxido y peróxido de oxígeno. Si el nitroazul de tetrazolio es convertido a tetrazolio, se evidencia por un cambio de coloración que va del azul al amarillo. La ausencia de conversión del color denota disfunción de las células fagocíticas para reducir el nitroazul de tetrazolio mediante su complejo NADPH oxidasa.<sup>10</sup> La prueba de 1,2,3 dihidrorhodamina mide con precisión el estallido respiratorio celular de los neutrófilos, empleando el fluorocromo 123-dihidroradamina. Ésta es permeable a la membrana y cuando el neutrófilo es activado por forbol-12-miristato 13-acetato (PMA), la 1,2,3-dihidrorhodamina es oxidada por el peróxido de oxígeno, y la transforman en un compuesto fluorescente, la 1,2,3 rodamina y su emisión colorimétrica es cuantificada por la citometría de flujo. A través de este estudio es posible identificar el patrón de herencia. La prueba 1,2,3 dihidrorhodamina se realiza a la madre del paciente y la presencia de una distribución bimodal, implica que la madre es portadora de la enfermedad, ya que evidencia una población que tiene funcio-

nalidad en la peroxidación del oxígeno y otra población que carece de ésta. En la forma autosómica recesiva, ambos géneros son afectados y ambos padres son portadores obligados.<sup>11,12</sup>

Las manifestaciones clínicas de la EGC son infecciones recurrentes y complicaciones inflamatorias. Los patógenos frecuentemente observados en los casos de EGC reportados en los Estados Unidos de Norteamérica son *Aspergillus spp*, *Estafilococo aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcensces*, *Nocardias pp* y *Salmonella*. Bortoletto y colaboradores reportan en su serie de 27 casos, linfadenitis, abscesos de piel, neumonía bacteriana, abscesos pulmonares y absceso hepático, en menor frecuencia, las osteomielitis y absceso óseo. Las infecciones por hongos se han reportado de 20 a 40% y representan un factor de mayor riesgo de morbi-mortalidad.<sup>8</sup> En los países en desarrollo, el bacilo tuberculoso es un patógeno común y la aplicación de la vacuna BCG ha sido un detonante para la sospecha de la EGC.<sup>5,13</sup> Tal como ocurrió en las manifestaciones clínicas del caso aquí descrito, con infección de inicio en piel adyacente al sitio de aplicación de la BCG, seguido de linfadenitis ipsilateral y la neumonía con derrame, esta última con varias recurrencias a nivel pulmonar y en la región deltoidea.

La aplicación de la vacuna BCG en la población inmunocompetente es segura y efectiva de manera significativa para la prevención de tuberculosis severa (tuberculosis miliar y meníngea). La prevalencia de las complicaciones relacionadas con la BCG es de un caso por cada 2,500 vacunados, cuando el tipo de lesión es localizada; mientras que las complicaciones severas se estiman de un evento por cada 100,000 inmunizados. Existe un intento por clasificar las complicaciones asociadas a la vacuna que data desde 1984, misma que adaptó Arellano y colaboradores<sup>14</sup> en el 2011, al considerar 3 categorías: regional, extrarregional localizada y diseminada. Sin embargo, la frecuencia de complicaciones es mayor en pacientes inmunocomprometidos.

En una cohorte de 177 pacientes con inmunodeficiencia primaria, 34% presentó complicaciones disemi-

nadas; en más de la mitad de ellos la complicación surgió antes de los 6 meses de edad. Las complicaciones diseminadas fueron 67%; afección ganglionar extrarregional, 56%; pulmonar; 47%, y menos frecuentemente afectación de la medula ósea (14%).<sup>15</sup> Conti y compañeros, en un grupo de 71 pacientes con EGC, observaron que 75% de ellos presentó complicaciones sistémicas relacionadas con la vacuna y 44% desarrolló tuberculosis. Mientras que la recurrencia de la enfermedad diseminada fue de 27% y el fallecimiento ocurrió en 18% de los casos.<sup>16</sup> Por ello, las reacciones adversas severas de la BCG deben hacer sospechar EGC, por otro lado, su aplicación está contraindicada en estos pacientes.

Un raro y grave cuadro asociado a la aplicación de la vacuna es la infección diseminada por BCG, también designada como “BCGosis”, cuya presentación obliga a descartar un cuadro de inmunodeficiencia subyacente, ya sea primaria o secundaria. La característica de la BCGosis es la de tener el antecedente de vacunación con BCG, semanas o meses después se desarrolla una reacción local supurativa, linfadenitis tanto regional y/o diseminada, asociándose a síntomas generales como fiebre, pérdida de peso o retraso en el crecimiento. Adicionalmente, hay participación de dos o más áreas distantes al sitio de la inoculación de la vacuna. Estos hallazgos clínicos son similares a los presentados en el caso que se analiza, lo que permitió sospechar el diagnóstico de BCGosis.

Para confirmar el diagnóstico de infección diseminada por BCG es necesario un cultivo de sangre o médula ósea positivo al bacilo vacunal (*Mycobacterium bovis*). Aunque, también se puede demostrar la presencia de bacilos ácido alcohol resistente en los sitios anatómicos afectados, ya sea por cultivo o estudio histopatológico (LCR, líquido pleural, orina, biopsia de pulmón, pleural, hígado, bazo, intestino, riñón, hueso, etcétera). En nuestro caso, los estudios de BAAR, cultivos y determinación de Quantiferón fueron negativos. Este último estudio fue utilizado como una prueba más de escrutinio general, sin que sea específico para el diagnóstico.

El esquema de tratamiento para la BCGosis no está bien protocolizado, algunos casos reportados de infección diseminada se manejaron con triple o cuádruple esquema antifímico de combinación.<sup>17,18</sup> Ying e investigadores reportaron que 19 pacientes con EGC y BCGosis recibieron tratamiento antituberculoso, además de interferón- $\gamma$  recombinante humano 1 MUI/m<sup>2</sup>/ dos veces por semana, con adecuada respuesta; mientras que otro grupo de pacientes con BCGosis y EGC, tratado únicamente con antifímicos no logró curar esta complicación.<sup>19</sup> En nuestro caso, se usó triple esquema con rifampicina, isoniazida y etambutol en rangos terapéuticos acorde a su peso; para ser más precisos, en dicha dosis se dio el tratamiento con las drogas separadas, durante un año con adecuada respuesta clínica y radiológica.

Finalmente, la BCGitis/BCGosis es una complicación sistémica por la vacuna BCG, cuya frecuencia es muy rara, cuando ocurre es muy probable que el paciente curse con alguna inmunodeficiencia severa, de las cuales la EGC es la más común. Tiene alto riesgo de mortalidad y el tratamiento antifímico asociado con interferón ha dado buenos resultados.

## REFERENCIAS

1. Kourime M, Akpalu EN, Ouair H, Jeddane L, Benhsaien I, Ailal F et al. BCGitis/BCGosis in children: diagnosis, classification and exploration. *Arch Pediatr*, 2016; 23 (7): 754-9.
2. Toida I, Nakata S. Severe adverse reactions after vaccination with Japanese BCG vaccine: a review. *Kekkaku*, 2007; 82 (11): 809-24.
3. Cristiane de Jesus Nunes Santos, Sergio D. Rosenzweig. Bacille Calmette-Guerin complications in Newly described primary immunodeficiency diseases: 2010-2017. *Front Immunol*, 2018; 9: 1423. doi:10.3389/fimmu.2018.01423.
4. Sellami K, Amouri M, Kmiha S, Bahloul E, Aloulou H, Sfaihi L. Adverse reactions due to the Bacillus Calmette-Guerin vaccine: twenty tunisian cases. *Indian J Dermatol*, 2018; 63 (1): 62-65.
5. Espinoza DG, Butte BK, Palma PV, Norambuena RX, Quezada LA. Enfermedad granulomatosa crónica: tres casos clínicos con diferentes formas de presentación. *Rev Chil Pediatr*, 2015; 86 (2): 112-116.
6. Arnold DE, Heimall JR. A review of Chronic Granulomatous Disease. *AdvTher*, 2017; 34: 2543-2557.
7. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz ZB. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2015; 34 (10): 1110-1114.
8. Medrano Evers A, Morales Hernández AE, Valencia López R, Hernández Salcedo DR. Enfermedad granulomatosa crónica. *Med Int Mex*, 2017; 33 (3): 407-414.
9. Baehner LR, Boxer AL, Davis J. The biochemical basis of nitroblue tetrazolium reduction in normal human and chronic granulomatous disease polymorphonuclear leukocytes. *Blood*, 1976; 48 (2): 309-313.
10. Rojas J, Álvarez Álvarez J, Montoya Giraldo J, Trujillo Vargas C. Validación de la técnica de dihidrorodamina 1,2,3 para el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica en Colombia. *Inmunología*, 2014; 4 (33): 71-80.
11. Blancas Galicia L, Espinoza Padilla S, Espinoza Rosales F. 1,2,3 dihidrorodamina, una técnica accesible y útil para la detección de pacientes y portadoras de enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Alergia Inmunol Pediatr*, 2013; 22 (3): 96-100.
12. Strickler PA, BOza CA, González MB, Márquez MG, Bustamante J. Infección diseminada por BCG en la Región de los Lagos, Chile: reporte de cinco casos clínicos. *Rev Chil Enfer Respir*, 2009; 25: 29-38.
13. Lleras de Torres A, Villalobos H, Alirio Torres A, Bernardoni C, Torres C. Adenitis por BCG en niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Dertamol Venez*, 2011; 49 (1): 43-47.
14. Marciano B, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in SCID patients:

complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133 (34): 1134-1141.

15. Conti F, Lugo Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 138 (1): 241-248.

16. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/centers Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of American Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB, 2016; 1-49.

17. Phillips PP, Fielding K, Nunn AJ. An evaluation of culture results during treatment for tuberculosis as surrogate endpoints for treatment failure and relapse. *Plos One*, 2013; 8: e63840.

18. Ying W, Sun J, Liu D, Hui X, Yu Y, Wan J, et al. Clinical characteristics and Immunogenetics of BCGosis/BCGitis en Chinese Children: A 6 year Follow-Up. *Plos ONE*, 2014; 9 (4): 1-6: e94485. doi: 10.1371/journal.pone.0094485.