

BCG-*itis* — opis przypadku, przeгляд literatury

BCG-*itis* — case report, review of the literature

STRESZCZENIE

Gruźlica ciągle stanowi bardzo poważny światowy problem zdrowia publicznego. Leczenie gruźlicy jest trudne, gdyż wymaga długiego okresu stosowania kilku leków przeciwprątkowych. Szczepionka Bacille Calmette-Guérin (BCG) chroni przed gruźlicą, gruźliczym zapaleniem opon mózgowych i gruźlicą rozsianą. Chociaż szczepienie BCG jest uważane za bezpieczne, niekiedy mogą wystąpić niekorzystne objawy regionalne (BCG-*itis*) oraz rozsiane zmiany (BCG-*osis*). Z reguły ma to związek z upośledzeniem odporności gospodarza. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u dziecka (transmisja przez matkę na dziecko) prowadzi do upośledzenia komórkowej odpowiedzi immunologicznej, która to sytuacja stanowi wielkie wyzwanie dotyczące powszechnego stosowania szczepionki BCG. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca, aby dzieci, które są zakażone HIV, nawet jeśli nie mają objawów, nie powinny zostać zaszczepione szczepionką BCG. W pracy przedstawiono pacjenta z pojedynczą zmianą skórną powstałą w miejscu szczepienia BCG.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 1, 37–42

słowa kluczowe: szczepienia, BCG, gruźlica

ABSTRACT

Tuberculosis still remains a huge global health problem. Control of tuberculosis expansion is very difficult. It requires the long-term use of anti-mycobacterial drugs. The Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination protects against tuberculosis-related meningitis and disseminated tuberculosis. Although vaccination with BCG is considered safe, adverse regional (BCG-*itis*) and disseminated (BCG-*osis*) diseases preferentially occur in the immunocompromised host. The infection with human immunodeficiency virus (HIV) by mother-to-child transmission leads to impaired cellular immune responses, a situation that poses a great challenge regarding the universal use of BCG vaccine. World Health Organization recommends that children who are known to be HIV-infected, even if asymptomatic, should no longer be immunized with BCG. We report a patient with solitary skin lesion from the BCG injection site.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 1, 37–42

key words: vaccination, BCG, tuberculosis

Piotr Brzeziński¹,
Ahmad Thabit Sinjab²

¹Ambulatorium z Izba Chorych, 6 Wojskowy
Oddział Gospodarczy w Ustce

²Oddział Chirurgii ogólnej, Szpital Powiatowy
w Wyrzysku sp. z o.o.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Piotr Brzeziński
ul. Andersa 5/8, 76–200 Stupsk
e-mail: brzezoo@wp.pl
tel.: (069) 212–15–16

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1897–3590

Gruźlica (TB, *tuberculosis*) nadal jest ważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie i zgodnie raportem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z powodu tej choroby w 2005 roku było około 8,8 milionów nowych przypadków i 1,6 mln zgonów. Bez leczenia, około 2/3 chorych umiera w ciągu 5–8 lat [1, 2].

Do diagnostyki gruźlicy służy skórny test gruźliczy (TST, *tuberculin skin test*), który jak podają wyniki badań może być dodatni nawet 5 lat po szczepieniu [3, 4]. Takie badania przeprowadzili Hemmati i wsp. z udziałem 10 184 irańskich dzieci w wieku 7–11 lat [3] lub Bierrenbach i wsp. z udziałem 1148 dzieci z Brazylii [4].

Leczenie gruźlicy jest trudne, gdyż wymaga długiego okresu stosowania kilku leków przeciwpłatkowych, a czasami nieskuteczne — gdy pacjent został zainfekowany prątkami wielolekoopornymi lub wykazuje deficyty odporności (infekcja HIV) [5]. Najlepszą ochroną przed gruźlicą pozostaje więc zastosowanie skutecznej szczepionki.

Szczepionka Bacille Calmette-Guérin (BCG) chroni przed gruźlicą, gruźliczym zapaleniem opon mózgowych i gruźlicą rozsianą. Szczepionka ta jest powszechnie używana od kilku dziesięcioleci w profilaktyce gruźlicy. Niedawno została wykorzystana terapeutycznie w leczeniu chorób nowotworowych, takich jak czerniak złośliwy i guzy pęcherza moczowego [6]. Zastosowano ją po raz pierwszy w latach 20. XX wieku. Sądzono wtedy, że po wprowadzeniu tego preparatu liczba nowych zachorowań na gruźlicę zostanie znacząco ograniczona, a tym samym problem tej choroby zostanie rozwiązany. Do tej pory podano dzieciom około 4 biliony dawek szczepionki BCG w 182 państwach [5]. Mimo powszechnego stosowania na całym świecie szczepień przeciwgruźliczych, nie osiągnięto zamierzonego celu. Jest to wynikiem m.in. różnego stopnia odporności przeciwgruźliczej indukowanej u szczepionych. Dowiedziono,

że szczepionka BCG chroni skutecznie przede wszystkim dzieci do 15. roku życia. U osób dorosłych poziom ochrony wykonywanych w dzieciństwie szczepień BCG ocenia się najwyżej na 50% [7].

Chociaż szczepienie BCG jest uważane za bezpieczne, niekiedy wystąpić mogą niekorzystne objawy regionalne (BCG-*itis*) oraz rozsiane zmiany (BCG-*osis*). Z reguły ma to związek z upośledzeniem odporności gospodarza [8, 9]. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u dziecka (transmisja przez matkę na dziecko) prowadzi do upośledzenia komórkowej odpowiedzi immunologicznej, która to sytuacja stanowi wielkie wyzwanie dotyczące powszechnego stosowania szczepionki BCG. Określenie „choroba BCG” stosuje się do rozsianych zmian skórnych i narządowych u pacjentów z istniejącą chorobą ogólnoustrojową, którzy zostali poddani szczepieniu BCG [9, 10]. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca, aby dzieci, które są zakażone HIV lub posiadają inne upośledzające odporność schorzenie, nawet jeśli nie mają objawów, nie powinny zostać zaszczepione szczepionką BCG [8, 9].

W pracy przedstawiono pacjenta z pojedynczą zmianą skórną powstałą w miejscu szczepienia BCG.

OPIS PRZYPADKU

U 2-miesięcznego chłopca występowała 4-centymetrowa rumieniowo-naciekowa zmiana z rozsianymi grudkami w miejscu szczepienia BCG (ryc. 1). Matka zgłosiła się do poradni dermatologicznej 11 dni od wystąpienia zmiany skórnej. Według matki zmiana skórna pojawiła się 2 dni po szczepieniu. Matka pacjenta nie wyraziła zgody na badanie histopatologiczne. W trakcie badania nie obserwowano innych niepokojących objawów, okoliczne węzły chłonne oraz węzły chłonne szyjne, podżuchwowe, karkowe, pachwinowe nie były powiększone. W badaniu przeprowadzonym przez pediatrę, które odbyło się 5 dni później, również nie wykazano innych odstępstw.



Rycina 1. Zmiana skórna na lewym ramieniu w miejscu szczepienia BCG

W związku z niewielką miejscową infekcją w leczeniu zastosowano maść Mupirox oraz natłuszczenie zmiany skórnej.

To specyficzne powikłanie nazywane bywa w literaturze *BCG-itis*.

DYSKUSJA

Szczepionka BCG jest preparatem powszechnie używanym do szczepień przeciwgruźliczych. Nazwa szczepionki pochodzi od nazwy prątków oraz nazwisk badaczy, którzy ją opracowali — Albert Calmette i Camille Guérin. Prątki Calmette-Guérin są atenuowanym szczepem *Mycobacterium bovis* (prątka bydłęcego) uzyskanym w Instytucie Pasteura w Lille we Francji [11]. Obecnie w celach immunizacyjnych stosowanych jest na świecie 12 podszczepów BCG różniących się, w wyniku kilkudziesięcioletniego pasażowania, pod względem genotypowym i fenotypowym [5, 12].

Chociaż szczepionka BCG jest szczepionką przeciwgruźliczą, jej rola w zapobieganiu trądowi czy leiszmaniozie została potwierdzona przez kilku badaczy [13].

Wykorzystuje się ją również w leczeniu. Singh i wsp. stwierdzili, że interferon alfa 2b wraz z BCG jest dobrym alternatywnym środkiem, nawracających guzów pęcherza moczowego [14].

Mimo szczepienia BCG ciężkie powikłania są stosunkowo rzadkie, opisano różne reakcje skórne i narządowe. Częstość występowania działań niepożądanych szacuje się na poziomie między 0,01 i 17,2 na 1000 dawek [15, 16]. Opisywane są miejscowe wysypki skórne, izolowane powiększenie wątroby, śledziony, jak i zmiany rozsiane. Do zgonów dochodzi rzadko i ma to związek z zaburzeniem odporności. Zaburzenia systemu odpornościowego dzieli się na pierwotne i wtórne. Najczęstszym wtórnym niedoborem odporności prowadzącym do rozpowszechnienia *BCG-itis* jest zakażenie HIV [17, 18].

W badaniu przeprowadzonym w Rwandzie, gdzie częstość zakażeń HIV u kobiet w okresie reprodukcyjnym była zbliżona do 30%, szczepienie BCG wywołało rozpowszechnianie TB u 404 noworodków [19].

W badaniu brazylijskim z udziałem 484 dzieci stwierdzono następujące objawy po szczepieniu BCG, stwardnienie było obecne u 99,1%, rumień u 91,6% dzieci (dzieci oceniano w ciągu 48 godz. po szczepieniu). Krosty zaobserwowano w pierwszym tygodniu po szczepieniu u 26,1% dzieci. Pierwsze owrzodzenia obserwowano w drugim tygodniu po szczepionce (łącznie zanotowano 5,7% owrzodzeń) [16].

Uważa się, że najczęstszym powikłaniem po szczepieniu BCG jest powiększenie węzłów chłonnych, co stanowi 1–10% komplikacji [20]. BCG *limphadenitis* charakteryzuje się regionalnym powiększeniem węzłów chłonnych, po stronie miejsca podania. Brak gorączki, osłabienia i innych objawów ogólnych odróżnia go od ropnego zapalenia. Choć różnicowanie z gruźliczym zapaleniem węzłów chłonnych może być trudne, ale przypadki izolowanej pachowej gruczołowej gruźlicy są bardzo rzadkie [20, 21].

Autorzy irańscy analizowali 480 noworodków, które otrzymały szczepionkę BCG [21]. Powiększone węzły chłonne obserwowano w 5,8% przypadkach, w tym węzły pachowe były powiększone w 92,3% przypadków.

Ropne zapalenie węzłów chłonnych wystąpiło u 4 pacjentów. Wszystkie 26 przypadków powiększenia węzłów chłonnych obserwowano w okresie do 9 miesięcy od szczepienia.

Autorzy holenderscy przedstawiali pacjenta z 7-milimetrowym guzkiem w odległości 4 cm od miejsca podania BCG [22]. Badanie histopatologicznie wykazało martwiczy wzorzec reakcji ziarniniakowej obserwowany w skórze właściwej.

Ramírez i Ramírez opisali bardzo rzadkie powikłanie określając je jako „*lupoid syndrome of BCG-itis*” [23]. Zmiany skórne przypominały rodzaj rozsianego tuberkulidru na skórze pacjenta (rozsiane zmiany guzkowe).

W raporcie Chan i wsp. dotyczącego szczepień BCG u dzieci z Hong-Kongu obserwowano komplikacje dotyczące tworzenia się owrzodzenia, miejscowych ropni, a także zlokalizowanych poza regionem szczepienia oraz regionalne powiększenie węzłów chłonnych [24]. Autorzy donoszą również o jednym przypadku zapalenia kości i szpiku (*osteomyelitis*) jako powikłaniu po szczepieniu BCG. Do zapalenia doszło u 19-miesięcznego chłopca (ogólnie zdrowego), a do specjalisty trafił on z 4-tygodniowym wywiadem okresowej gorączki. Częstość występowania zapalenia szpiku i kości po BCG waha się w różnych krajach w dość szerokich granicach: od najniższej w Japonii — 1 przypadek na 100 milionów szczepionych, do najwyższej — ponad 300 przypadków na milion szczepionych w Finlandii [25].

Daneshjou i wsp. w ciągu 8 lat odnotowali 11 przypadków zapalenia kości (*osteitis*) po szczepieniu BCG [26]. Pacjenci byli w wieku 4–36 miesięcy. Na objawy składały się: obrzęk stawu, zmniejszenie ruchomości stawu, stany podgorączkowe. W 10 przypadkach doszło do zniszczenia nasady jednej z kości długich i przebicia kory z zapaleniem rozszerzającym się na otaczające tkanki miękkie.

W Finlandii w latach 1981–1986 roku przedstawiono 26 przypadków *osteitis*, a w 1997 roku w Chile 10 przypadków.

W dużym badaniu z udziałem 9763 dzieci z Republiki Południowej Afryki działania niepożądane po BCG wystąpiły u 3,1% (300 noworodków) [15]: 8% miało powiększone węzły chłonne (w tym 1/3 z tych przypadków miała ropnie), 6,7% miało inne powikłania, takie jak obrzęk, rumień, wytworzony keloid i wrzody.

Dentale i Manfredi opisali przypadek gruźliczopodobnej postaci *BCG-itis* [27]. U badanego pacjenta doszło do rozwoju podwójnej i jednocześnie ziarniniakowej lokalizacji *BCG-itis* w układzie oddechowym i drogach moczowych.

Jednym z najcięższych powikłań po BCG jest postać rozsiana *BCG-itis*, zwana *BCG-osis* (*disseminated BCG-itis*) [28]. Jest ona rzadkością, ale może dawać katastrofalne skutki.

Alavi i Safavi zaprezentowali przypadek 6-miesięcznej dziewczynki z rozsianym *BCG-itis* [17]. Dziewczynka trafiła do szpitala z podejrzeniem zapalenia płuc i zapalenia opon mózgowych, z 3-tygodniową historią gorączki, drażliwości i zapalenia gardła; była leczona antybiotykami. U pacjentki wykonano między innymi scyntyografię kości, które to badanie ujawniło wiele aktywnych kostnych zmian chorobowych w obrębie kości czaszki, żeber, kości miednicy kończyn górnych i kończyn dolnych. Mimo leczenia przeciwgruźliczego stan pacjentki ulegał pogorszeniu i po 6 tygodniach terapii zmarła.

Tabatabaie i wsp. przedstawili przypadek *BCG-osis* z ziarniniakowym zapaleniem wątroby bez odpowiedzi na leczenie przeciwgruźlicze [29]. Autorzy opisali 4-miesięczne dziecko szczepione BCG 2 miesiące wcześniej, u którego w momencie przyjęcia do szpitala objawiały się ropne zapalenie węzłów pachowych, wzdęcie brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego i żółtaczkę. Dziecko zmarło w 3. tygodniu leczenia.

W innym badaniu autorzy irańscy opisali 10 zgonów w latach 1995–2004 (mimo leczenia), do których doszło w przebiegu *BCG-osis* [30]. W tym z przewlekłą chorobą ziarniniakową było

1 dziecko, z ciężkim złożonym zespołem niedoboru odporności 7 dzieci, co potwierdza, że do ciężkich powikłań częściej dochodzi u dzieci z defektami immunologicznymi. A wyniki autorów są zgodne z innymi doniesieniami na temat zgonów w przebiegu BCG-osis.

Nietypowy, śmiertelny przypadek BCG-osis został opisany przez autorów francuskich [31]. U pacjenta po szczepionce rozwinęła się agammaglobulinemia, alymfoplazmacytoza i hipoplazja grasicy.

PODSUMOWANIE

Lokalne zmiany nie wskazują na leżące u podstaw wady układu odpornościowego gospodarza i nie wpływają na poziom ochrony zapewnianej przez szczepionki. Uogólnienie zmian narządowych jest fatalne w skutkach i często prowadzi do zgonu pacjenta. W prezentowanym przypadku można podejrzewać, że lokalna zmiana została spowodowana przez atenuowane szczepy *Mycobacterium* pochodzące ze szczepionki.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO. Communicable Diseases, Tuberculosis. A new study says aggressive tuberculosis control could yield substantial economic gains for poor countries; 2008.
2. Uddin R., Akhter F., Baker A. Giant tuberculosis verrucosa cutis. *Our Dermatol.* Online 2012; 3: 21-23.
3. Hemmati M., Ghadidi K., Rezaei M. Tuberculin reactivity in school age children; five-year follow-up in Iran. *Iran J. Pediatr.* 2011; 21: 39-44.
4. Bierrenbach A.L., Cunha S.S., Barreto M.L. i wsp. Tuberculin reactivity in a population of schoolchildren with high BCG vaccination coverage. *Rev. Panam. Salud. Publica/Pan. Am. J. Public Health* 2003; 13: 285-289.
5. Fol M., Zawadzka K., Druszczyńska M., Kowalewicz-Kulbat M., Rudnicka W. Szczepienia przeciwprąt-kowe — BCG i co dalej? *Postepy Hig. Med. Dosw.* (online) 2011; 65: 93-103.
6. Atiyeh B.S., Wazzan W.C., Kaddoura I.L., Saghir M.B., Zaatari A.M., Hamdan A.M. Bacille Calmette-Guérin (BCG)-itis of the hand: a potential hazard for health workers. *Ann. Plast. Surg.* 1996; 36: 325-329.
7. Sethuraman G., Ramesh V., Ramam M., Sharma V.K. Skin tuberculosis in children: learning from India. *Dermatologic Clinics* 2008; 2: 285-294.
8. de Souza Campos Fernandes R.C., Medina-Acosta E. BCG-itis in two antiretroviral-treated HIV-infected infants. *Int J. STD. AIDS.* 2010; 21: 662-663.
9. Bustamante J., Aksu G., Vogt G. i wsp. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 32-38.
10. Kusuhabara K., Ohga S., Hoshina T. i wsp. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox-chronic granulomatous disease 25 years after vaccination. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 745-747.
11. Alyasin S., Katibeh P., Asadi S. The relationship between tuberculin response, BCG vaccine scar and asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 8: 205-210.
12. Vasconcelos-Junior A.C., de Araújo-Filho J.A., da Silva E.B., de Sousa E.M., Kipnis A., Junqueira-Kipnis A.P. Limitations of the BCG vaccine and new prophylaxis strategies against human tuberculosis. *Einstein* 2009; 7: 383-389.
13. Zodpey S.P. Protective effect of bacillus Calmette Guirin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. *Ind. J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2007; 2: 86-93.
14. Singh G., Singh U., Diwedi U., Singh P. B.C.G. plus recombinant interferon $\alpha 2b$ in superficial bladder cancer. *Ind. J. Urol.* 2001; 2: 124-126.
15. Jeena P.M., Chhagan M.K., Topley J., Coovadia H.M. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull WHO* 2001; 79: 337-343.
16. Barouni A.S., Augusto C., Queiroz M.V.N.P., Lopes M.T.P., Zanini M.S., Salas C.E. BCG lymphadenopathy detected in a BCG-vaccinated infant. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37: 697-700.
17. Alavi M., Safavi S. The bone scan pattern in disseminated BCGitis. *Iran J. Nucl. Med.* 2007; 15: 21-24.
18. Martinez Braga G., Di Martino Ortiz B., Rodriguez Masi M., Knopfmacher O., Bolla de Lezcano L. Ganglionar tuberculosis with skin involvement (scrofuloderma) in an immunocompetent patient. A case report. *N. Dermatol. Online* 2011; 2: 130-134.
19. Narain J.P., Raviglione M.C., Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tuber. Lung Dis.* 1992; 73: 311-321.
20. Baek H.C., Chang J.Y., Moon S.J., Oh S.H. Lymphadenitis following interadermal BCG vaccination. *Korean J. Pediatr.* 2006; 49: 46-50.
21. Behjati M., Ayatollahi J. Post BCG Lymphadenitis in Vaccinated Infants in Yazd, Iran. *Iran J. Pediatr.* 2008; 18: 351-356.
22. Keijsers R.R., Bovenschen H.J., Seyger M.M. Cutaneous complication after BCG vaccination: case report and review of the literature. *J. Dermatolog. Treat.* 2011; 22: 315-318.
23. Ramirez O., Ramirez R. Lupoid syndrome in "BCG-itis". Report of a case. *Med. Cutan. Ibero. Lat. Am.* 1986; 14: 87-89.

24. Chan P.K., Bobby K.W., Wong C.Y. Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis of the proximal femur. *Hong Kong Med. J.* 2012; 16: 223–226.
25. Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N. i wsp. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bull. Int. Union Tuberc.* 1988; 63: 47–49.
26. Daneshjou K., Farzan M., Giti M.R., Zamani A. BCG Osteitis. *Acta Med. Iran* 2004; 42: 73–77.
27. Dentale N., Manfredi R. Respiratory and uro-genital infection with bacillus of Calmette-Guerin following administration as a local adjuvant therapy of bladder carcinoma. *Infez. Med.* 2010; 18: 259–266.
28. Karimi A., Nateghian A.R., Mamishi S. Report on eight military tuberculosis cases due to BCG vaccination in Tehran pediatrics centers in 1997–2001. *JMUMS* 2003; 13: 67–75.
29. Tabatabaie P., Abedini M., Fayazzadeh E., Monajemzadeh M. Presumed systemic Bacille Calmette-Guérin disease after bcg vaccination: report of a clinical case. *Acta Med. Iran* 2006; 44: 288–290.
30. Paiman S.A., Siadati A., Mamishi S., Tabatabaie P., Khotae G. Disseminated Mycobacterium bovis Infection after BCG Vaccination. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 5: 133–137.
31. Veslot J., Nezelof C., Villemin P. Fatal BCG'itis, agammaglobulinemia, alymphoplasmacytosis and thymic hypoplasia (apropos of a case). *Arch. Fr. Pediatr.* 1966; 23: 1113–1134.