

# Závažná BCG-itída u detí s vrodenou imunodeficienciou

MUDr. Sabina Šufliarska, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Júlia Horáková, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ivana Boďová, PhD.<sup>1</sup>,  
doc. MUDr. Peter Čižnár, Csc.<sup>2</sup>, MUDr. Katarína Kadlicová<sup>3</sup>, MUDr. Jaroslava Orosová<sup>3</sup>,  
prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tranplantačná jednotka kostnej drene, KDHO LF UK a DFNSP Bratislava

<sup>2</sup>1. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

<sup>3</sup>Klinika detskej pneumológie a ftizeológie UN Bratislava

<sup>4</sup>2. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

U detí s kongenitálnou ťažkou kombinovanou imunodeficienciou môže očkovanie vakcínami živými atenuovanými mikroorganizmami, ku ktorým patrí aj *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcína, spôsobiť ťažkú až fatálnu infekciu. V súčasnosti je najčastejšie používanou kuratívnu terapiou pre týchto pacientov alogénna transplantácia kostnej drene od príbuzného alebo nepríbuzného darcu. Aj na Slovensku boli v ostatných rokoch úspešne vykonané alogénne transplantácie u detí s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou, ktoré však boli sprevádzané závažnými komplikáciami po BCG vakcinácii. Príznaky BCG infekcie sa totiž u transplantovaných pacientov zvyčajne prihojení darcovho štepu kmeňových krvotvorných buniek, počas imunologickej rekonštitúcie T lymfocytov. Na základe svojich skúseností s proťahovanou a život ohrozujúcou BCG infekciou u pacientov s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou po úspešnej alogénnej transplantácii, autori článku uvítali zmenu v očkovacom kalendári platnú od januára 2012, kde bola povinná BCG vakcinácia zrušená.

**Kľúčové slová:** ťažká kombinovaná imunodeficiencia, transplantácia kostnej drene, BCG-itída.

Pediatr. prax, 2012, 13(6): 268–270

## Úvod

*Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) je živý atenuovaný kmeň *Mycobacterium bovis*, ktorý pripravili Albert Calmette a Camille Guérin v Pasteurovom inštitúte v Paríži po 1. svetovej vojne na prevenciu tuberkulózy. Patrí medzi najčastejšie aplikované očkovacie látky vo svete. Od roku 1921, keď bola prvýkrát použitá, ňou boli zaočkované asi 3 miliardy ľudí, predovšetkým v rámci rutínnej vakcinácie novorodencov, podľa odporúčaní Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, World Health Organization) (1). Vakcínou navodená ochrana proti tuberkulóze trvá zväčša 10 až 15 rokov. Jej efektívnosť závisí od stavu imunitného systému očkovaného jedinca, od miery rizika mykobaktériovej infekcie pred očkovaním, prípadne od virulencie očkovacieho BCG kmeňa. U novorodencov a dojčiat – teda v populácii, ktorá nebola exponovaná kontaktu s mykobaktériami, vakcinácia zabezpečí 70 – 80 % ochrany pred tuberkulózu. Efektívnosť očkovania u starších detí a dospelých, najmä tých, ktorí mali pozitívny tuberkulínový test pred očkovaním, nie je taká výrazná (2, 3).

Nežiaduce účinky BCG vakcíny sú časté, ale vo väčšine prípadov lokalizované len na miesto aplikácie, teda na kožu. U 95 % očkovaných sa v mieste inokulácie vytvorí modročervená bolestivá pustula s opuchom a erytémom, ktorá sa v 70 % spontánne drenuje a zahojí za 3 mesiace trvalou jazvou. Menej často dochádza k rozvoju abscesu a regionálnej lymfadenitídy niekedy spojenej s fistuláciou. Podstatne zriedkavejšou komplikáciou BCG očkovania je osteo-

**Obrázok 1.** Lymfadenitída po chirurgickom ošetrení (vľavo), nezahojená „chránička“ (vpravo)



-myelitída, ktorá však už vyžaduje 6 – 12 mesačnú terapiu izoniazidom a rifampicínom (4, 5, 6).

Najzávažnejším problémom BCG vakcinácie je diseminované ochorenie spôsobené očkovacím kmeňom *Mycobacterium bovis*. Riziko diseminácie ochorenia je najväčšie u imunokompromitovaných jedincov. Ide o deti s vrodenou poruchou imunity ako napríklad ťažká kombinovaná imunodeficiencia (SCID, severe combined immunodeficiency) alebo chronická granulomatóza, ako aj o deti narodené matkám infikovaným HIV (Human Immunodeficiency Virus). Generalizovaná BCG-itída sa obvykle manifestuje niekoľko týždňov až mesiacov, u HIV infekcií i rokov po očkovaní a vyžaduje dlhodobú liečbu antituberkulotikami (izoniazid, rifampicín a iné) (4, 7).

Odporúčenia pre BCG vakcináciu v Európe, sa pri relatívne nízkom počte hlásených prípadov

tuberkulózy u detí vo väčšine európskych krajín, výrazne odlišujú (8). Na Slovensku riadi imunizačný program Ministerstvo zdravotníctva SR a očkovací kalendár pre povinné pravidelné očkovanie je vypracovaný hlavným hygienikom Slovenskej republiky v súlade s § 5 zákona č. 355/2007 Z. z. a vyhláškou MZ SR č. 585/2008 Z. z. a č. 273/2010 Z. z. Do konca roku 2011 mali byť proti tuberkulóze očkovaní všetci novorodenci 4. deň života. Očkovací kalendár na rok 2012 pre povinné pravidelné očkovanie detí a dospelých platný od 1. 1. 2012 zrušil povinné očkovanie proti tuberkulóze.

## Kazuistika 1

3-mesačné dievčatko, z tretej fyziologickej gravidity, bolo odoslané na vyšetrenie do bývalého Národného ústavu tuberkulózy a respiračných chorôb (NÚTaRCh) v Bratislave, pre nehojacu sa

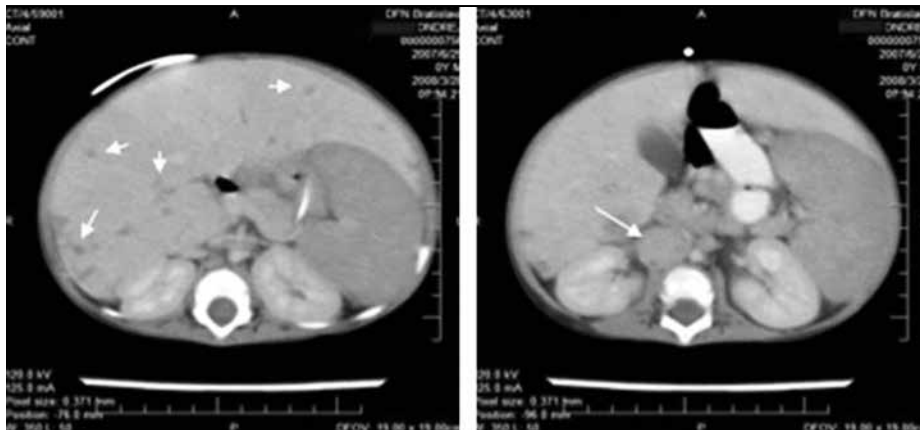
„chráničku“ a lymfadenitídu v ľavej axile. Dieťa sa narodilo v termíne ako zdravý eutrofický novorodenec a štvrtý deň života bolo podľa platnej legislatívy očkované proti tuberkulóze. Pri vyšetrení v NÚTaRCh bola zistená leukopénia s lymfopéniou ťažkého stupňa, zväčšená uzlina bola extirpovaná a pre podozrenie na komplikáciu BCG vakcinácie bola ihneď nasadená terapia rifampicínom. Napriek tomu sa u pacientky rozvinuli hnačky, začala chudnúť a pre nutnosť parenterálnej výživy musela byť hospitalizovaná. K leukopénii sa pridružila anémia, indikované bolo vyšetrenie kostnej drene, ktoré vylúčilo leukémiu. Kultivačné mikrobiologické vyšetrenie extirpovanej lymfatickej uzliny z ľavej axily dokázalo infekciu očkovacím kmeňom *Mycobacterium bovis*. Pri pretrvávajúcej lymfopénii s nulovými T a B lymfocytmi a malým počtom NK (natural killer, prirodzený zabijak) buniek bola vyšetrená enzýmová aktivita adenozín deaminázy (ADA) v erytrocytoch, ktorá bola nulová. U pacientky bola teda dokázaná vrodená porucha imunity – SCID s ADA deficitom, ktorá sa dá efektívne liečiť transplantáciou kostnej drene (TKD). Keďže medzi súrodencami našej pacientky sa pre ňu nenašiel vhodný darca krvotvorných buniek na transplantáciu, bolo vykonané vyhľadávanie v medzinárodnom registri darcov kostnej drene. V nemeckom registri bola identifikovaná vhodná HLA (human leukocyte antigen) identická dárkyňa. V čase, keď ju oslovili z registra, práve porodila dieťa, ktoré dojčila a rozhodla sa darovať kostnú dreň až o pol roka. Pacientka v tom období neprospievala, vyžadovala totálnu parenterálnu výživu, nutná bola kombinovaná tuberkulostatická (rifampicín, izoniazid), antibiotická a antimykotická liečba ako i pravidelné substitúcie intravenóznymi imunoglobulínmi.

V novembri 2006 bola u našej pacientky vo veku 11 mesiacov úspešne vykonaná TKD od uvedenej nemeckej dárkyne. Trvalo však ešte takmer 3 mesiace, kým mohla byť prepustená domov. Po prihojení darcovho štepu, pri obnovovaní imunologických funkcií, totiž opätovne došlo k rozvoju proťahovanej supuratívnej lymfadenitídy uzlín drenujúcich oblasť aplikácie vakcíny, ktorá vyžadovala opakovanú chirurgickú intervenciu a drenáž, ako aj dlhodobú systémovú antituberkulotickú terapiu (obrázok 1). Pre neprospievanie a slabý perorálny príjem potrebovala aj totálnu parenterálnu výživu. Po odznení lymfadenitídy, mohla byť antituberkulotická liečba definitívne ukončená až 8 mesiacov po TKD.

## Kazuistika 2

6-mesačný pacient bol v septickom stave prijatý do nemocnice. Z anamnézy vyplynulo, že bol eutrofickým novorodencom z druhej fyziologickej gravidity, 4. deň života očkovaný BCG vakcínou. Na

**Obrázok 2.** Hepatomegália s početnými abscesmi (vľavo). BCG absces a brušná lymfadenopatia (vpravo)



mieste očkovania zostala nenápadná červenkastá makula, ktorá sa však po aplikácii prvej dávky Infanrix HEXA v treťom mesiaci života otvorila, krvácala, bola prítomná purulentná sekrécia, bez regionálnej lymfadenitídy. O mesiac neskôr sa na koži prechodne objavili lividné infiltráty, ktorých príčina v tom čase nebola objasnená. Obvodný pediater myslel na seboroickú dermatitídu, no diferenciálne diagnosticky uvažoval aj nad zdanlivo nepravdepodobnou manifestáciou tuberkulózy. V tom čase bolo dieťa plne dojčené a prospievalo. V 6. mesiaci života sa u neho rozvinuli početné riedke stolice, na koži pribudli infiltráty, po ktorých ostávali fialové pigmentácie. Asi po dvoch týždňoch sa jeho stav náhle zhoršil, došlo k rozvoju septického stavu s hyperpyrexiou, vracaním, hnačkou. Vzhľadom na alteráciu celkového stavu bolo dieťa urgentne hospitalizované. Pri laboratórnych vyšetreniach bola zistená vysoká zápalová aktivita, anémia, trombocytóza, normálny počet leukocytov, avšak závažná lymfopénia s nulovými T a B lymfocytmi, ako aj výrazne znížené hodnoty imunoglobulínov. Podľa röntgenologického nálezu na predozadnej snímke hrudníka týmus nebol prítomný. Z uvedených vyšetrení vyplynulo, že ide o vrodenú imunodeficienciu – SCID. Táto diagnóza bola neskôr potvrdená aj po konzultácii v zahraničí, avšak genetický podklad ochorenia sa nepodarilo dokázať. V tom čase bola začatá kombinovaná širokospektrálna antibiotická liečba, ktorá bola pre nález početných abscesov v pečeni a slezine, ako aj retroperitoneálnu abscedujúcu lymfadenopatiu pri možnej BCG etiológii, posilnená antituberkulotikami (rifampicín a izoniazid). Kolegovia z II. detskej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity v Banskej Bystrici odoslali pacienta na diagnostické doriešenie a alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek (TKB). Vyšetrením HLA antigénov bol zdravý starší brat identifikovaný ako vhodný darca krvotvorných buniek. Vo veku 7 mesiacov podstúpilo dieťa TKB. Po úspešnej transplantácii a prihojení štepu s obnovovaním imunologických funkcií došlo

k opätovnému rozvoju fialovočervených kožných infiltrátov, zväčšeniu a kolikvácii retroperitoneálnej lymfatickej uzliny ako i progresii hepatosplenomegálie s početnými pravdepodobnými BCG granulómami (obrázok 2). Následne bola urobená extirpácia retroperitoneálnej uzliny a biopsia pečene. V oboch vzorkách bol dokázaný očkovací kmeň *Mycobacterium bovis*. Pacient bol liečený 4 až 5-kombináciou antituberkulotík (rifampicín, izoniazid, pyrazinamid, etambutol, claritromycín, streptomycín, ciprofloxacín). Potransplantačné obdobie bolo v ďalšom priebehu komplikované akútnou chorobou štepu proti hostiteľovi, odhojovaním darcovho štepu s narastaním autológnej hemopoézy, septickými stavmi, ktoré boli dôsledkom nevládnutej BCG-itídy ako aj nozokomiálnych bakteriálnych a mykotických infekcií. Pacient bol nepretržite hospitalizovaný 18 mesiacov. V tom čase vyžadoval opakovane, takmer denne, substitúcie krvnými derivátmi, dvakrát umelú pľúcnu ventiláciu pri respiračnom zlyhaní a pre nedostatočný perorálny príjem bol závislý od totálnej parenterálnej výživy. Pre progresiu splenomegálie s početnými abscesovými ložiskami, musela byť vykonaná splenektómia. V abscesoch bola potvrdená infekcia BCG kmeňom. V dôsledku nevyhnutnej dlhodobej hepatotoxikkej a nefrotoxickej antibiotickej a tuberkulostatickej liečby sa rozvinulo závažné poškodenie pečene a obličiek, ako aj sluchu po streptomycíne, pacient neprospieval a regredoval jeho psychomotorický vývin. V ďalšom priebehu, asi jeden a pol roka po TKB, sa začal stav pacienta veľmi pomaly zlepšovať. Ustúpili kožné infiltráty a postupne mohla byť redukovaná antiinfekčná liečba, zvyšoval sa perorálny príjem a hmotnosť pacienta, napredoval psychomotorický vývin. V súčasnosti je dieťa 4,5 roka po transplantácii, prospieva, mentálne aj motorické schopnosti sú primerané veku avšak rozvoj reči zaostáva v súvislosti s poruchou sluchu. Príznaky BCG infekcie ustúpili, pacient má normálne parametre krvného obrazu, došlo k reštitúcii imunitného systému a nebýva často chorý.

## Diskusia

Infekcia očkovacím kmeňom *Mycobacterium bovis* sa vyskytuje ako závažná komplikácia BCG vakcinácie u detí s primárnymi imunodeficienciami, najmä so SCID. SCID vzniká v dôsledku genetickej mutácie rôznych génov, ktorých produkty hrajú kľúčovú úlohu vo vývoji a funkcii T a B lymfocytov a obvykle sa prejaví život ohrozujúcou infekciou v dojčenskom veku, chronickou hnačkou a neprospevaním. Jeho incidencia sa odhaduje na 1 : 50 000 až 100 000 živonarodených detí ročne (9, 10, 11). V krajinách, kde sa vykonáva BCG vakcinácia novorodencov, je závažná BCG-itída často prvou infekciou, ktorou sa SCID manifestuje. BCG-itída tiež výrazne komplikuje priebeh alogénnej TKB, ktorá je v súčasnosti najčastejšie používanou potenciálne kuratívnu neexperimentálnou terapiou u pacientov so SCID (12, 13).

Naša kazuistika ukazuje priebeh ochorenia prvých dvoch detí na Slovensku, ktoré boli pre SCID s príznakmi BCG-itídy v rokoch 2006 a 2008 liečené alogénnou TKB. V období bezprostredne po TKB u nich nedošlo k rozvoju závažnejších komplikácií. Obaja pacienti prihovorili alogénny štep a molekulárno-geneticky mali dokázanú hemopoézu darcovho pôvodu. Problémy nastali pri obnovovaní imunologických funkcií s objavením sa T lymfocytov. V prvom prípade došlo v tomto období opätovne k rozvoju supuratívnej lymfadenitídy uzlín drénujúcich oblastí aplikácie vakcíny, ktorá vyžadovala opakovanú chirurgickú intervenciu a drenáž, ako aj niekoľkomesačnú kombinovanú systémovú antituberkulotickú terapiu. U druhého pacienta, ktorý bol transplantovaný s diseminovanou BCG-itídou, došlo v období rekonštitúcie T lymfocytov k opätovnému difúznemu rozvoju fialovočervených kožných infiltrátov, zväčšeniu a kolikvácii retroperitoneálnej lymfatickej uzliny ako i progresii hepatosplenomegálie s početnými BCG granulómami. Pre hroziacu ruptúru skolikvovanej lymfatickej uzliny a zväčšenej sleziny bola urobená splenektómia a extirpácia postihnutej retroperitoneálnej uzliny. Napriek kombinovanej antituberkulotickej

liečbe bola dlhodobo nezvládnutá BCG-itída hlavnou príčinou 18 mesiacov trvajúcej nepretržitej hospitalizácie, ktorá bola nielen zaťažujúca pre pacienta, jeho rodinu, ošetrojúci personál, ale aj mimoriadne náročná finančne.

Na základe našich prvých skúseností s komplikovanou a dlhotrvajúcou liečbou BCG-itídy u pacientov, ktorí boli pre SCID úspešne alogénne odtransplantovaní, sme privítali zmenu v očkovacom kalendári na rok 2012. Po niekoľko rokov trvajúcich diskusiách odbornej verejnosti (pediatrov, vakcinológov, ftizeológov, ako aj transplantológov) o očkovaní proti tuberkulóze, ktoré prebiehali aj v Čechách, bolo od 1. 1. 2012 povinné očkovanie proti tuberkulóze na Slovensku zrušené (14). Podkladom pre tento krok je meniac sa epidemiologická situácia tuberkulózy na Slovensku. Jej incidencia i prevalencia vykazujú za posledných 20 rokov trvalý pokles, čím sa Slovensko zaraďuje medzi krajiny s nízkym výskytom tuberkulózy. Dôvody tohto poklesu sú rôznorodé a popri dosiaľ realizovanej BCG vakcinácii novorodencov sa na nej podieľa aj zlepšujúca sa socioekonomická situácia obyvateľstva, dôsledne vedený záchyt nových prípadov a kontaktov tuberkulózy, ako aj ich liečba (15). Najzávažnejšia komplikácia BCG vakcinácie – diseminovaná BCG-itída, ktorá postihuje najmä deti s vrodenu imunodeficienciou, nie je častá, má však vysokú, až 80 % mortalitu. Aj v prípade, že sú postihnutí pacienti s ťažkým imunodeficitom úspešne odtransplantovaní, trvá liečba BCG-itídy veľa mesiacov, často aj vyše roka (16, 17). Je preto veľkým úspechom nášho zdravotníctva, že sa Slovensko zaradilo medzi tie vyspelé krajiny sveta, ktoré podľa odporúčania WHO (18) nemusia vykonávať povinné očkovanie proti tuberkulóze.

## Literatúra

1. WHO, Immunization surveillance, assessment and monitoring. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/en](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en)
2. Hofstetter DF. Tuberculosis vaccine development: goals, immunological design, and evaluation. *Lancet* 2008; 372: 164.

3. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA* 2004; 291: 2086.
4. Turnbull FM, McIntyre PB, Achat HM, et al. National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 447.
5. Segal S, Pollard AJ, Watts C, et al. Osteomyelitis of the humerus complicating BCG vaccination. *Arch Dis Child* 2006; 91: 244.
6. Govindarajan KK, Chai FY. BCG Adenitis-Need for Increased Awareness. *Malays J Med Sci* 2011; 18: 66–69.
7. Hesseling AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1376.
8. Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006; 11: 604.
9. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161–78.
10. Oliveira JB, Notarangelo LD, Fleisher TA. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol/CS* 2009; 6: 6–16.
11. Michos A, Tzanoudaki M, Villa A, et al. Severe combined immunodeficiency in Greek children over a 20-year period: rarity of  $\gamma$ -chain deficiency (X-linked) type. *J Clin Immunol* 2011; 31: 778–783.
12. Bacalhau S, Freitas C, Valente R, et al. Successful Handling of Disseminated BCG Disease in a Child with Severe Combined Immunodeficiency. *Case Report Med* 2011; 2011: 1–5.
13. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplanting patients with severe combined immune deficiencies (SCID): mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood*. 2012 Feb 3. [Epub ahead of print]
14. Cabrnichová H, Janda J, Prymula R, et al. Očkovaní dětí proti tuberkulóze v České republice. *Pediatr. prax* 2009; 10: 166–167.
15. <http://www.who.int/tb/country/data/>
16. Rezaei MS, Khotaei G, Mamishi S, et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr* 2008; 54: 413–416.
17. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139.
18. Fordham von Reyn C. BCG vaccination. Dostupný z WWW: < <http://www.uptodate.com/contents/bcg-vaccination> >

## MUDr. Sabina Šufliarska, PhD.

Transplantačná jednotka kostnej drene  
Klinika detskej hematológie  
a onkológie LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
sabina.sufliarska@gmail.com



## Bytešníková Ilona:

# KOMUNIKACE DĚTÍ PŘEDŠKOLNÍHO VĚKU

Podívejte se spolu s námi na problematiku komunikace dětí předškolního věku z různých úhlů pohledu. Přinášíme vám nejen teoretické poznatky z tohoto oboru, ale také vše o narušené komunikační schopnosti v dané věkové kategorii a konkrétní náměty určené k rozvoji komunikace. Publikaci jistě ocení studenti pedagogických fakult, oboru speciální pedagogika a studenti předškolní pedagogiky či odborníci.

Grada, ISBN: 978-80-247-3008-0, kat. číslo 2780, 236 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189



[www.grada.sk](http://www.grada.sk)