

КЛИНИЧНА ПРАКТИКА – ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА

BCG ОСТЕИТ

Б. Върбанова¹, В. Василева¹, П. Минчев², Р. Недева¹ и Е. Дянков¹

¹УМБАЛ „Света Марина” – Варна

²Университетска детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Света София” – София

BCG OSTEITIS

B. Varbanova¹, V. Vasileva¹, P. Minchev², R. Nedeva¹ and E. Dyankov¹

¹University Hospital “Sv. Marina” – Varna

²University Children’s Clinic of Pulmonary Diseases, СБАЛББ „Sv. Sofia” – Sofia

Резюме. *Bacille-Calmette Guerin (BCG) остеомиелитът е много рядко усложнение на BCG ваксината. Представяме случай на 7-месечно кърмаче, хоспитализирано по повод температура, болка и ограничен обем на движенията в дясната раменна кост и раменната става. С лабораторните изследвания се установиха умерена левкоцитоза и повишени нива на CRP. КТ на хумералната област показва следните промени: юкстаартикуларна остеопороза, добре разграничена ексцентрична остеолитична лезия на проксималния хумерус с кортикално инфарциране, периостална реакция, оток и ликвификация на меките тъкани в съседство със засегнатата кост. Туберкулиновият тест показва хиперергична реакция – 17 mm булозен инфилтрат, при нормална рентгенография на гръдната клетка и отрицателен квантиферонов тест. При пациента беше изключено подлежащо имунодефицитно заболяване. Случаят се представя поради изключителната рядкост на заболяването в българската популация.*

Ключови думи: BCG остеит/остеомиелит, BCG ваксина, дете

Адрес за кореспонденция: Доц. Б. Върбанова, Ръководител на Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина”, бул. „Хр. Смирненски” № 1, 9010 Варна, тел.: 052/978 298

Summary. Bacille Calmette-Guerin (BCG) osteomyelitis is a very rare, serious complication of BCG immunization. We report a 7-month-old boy who was admitted for 3-day history of fever, limited range of movement of the right shoulder and tenderness of right arm. Laboratory investigations showed mild leucocytosis with relative lymphocytosis, high levels of CRP. CT scan of humeral regions revealed: juxta-articular osteoporosis, well demarcated eccentric osteolytic lesion in proximal right humerus, periosteal reaction with cortical infarctions, soft-tissue swelling and liquefaction adjacent to the underlying bone. Hyperergic tuberculin sensitivity – 17 mm bullous infiltrate, was detected by Mantoux test. Chest X-ray and QFT were normal. Underlying immunodeficiency syndrome was excluded. Three-month tuberculostatic treatment led to the complete resolution of the disease. The case is presented for its rarity in Bulgarian population.

Key words: BCG osteitis/osteomyelitis, BCG immunization, child

Address for correspondence: Assoc. Prof. B. Varbanova, Head of Second pediatric clinic, UMHAТ Sv. Marina”, 1 H. Smirnenki blvd., Bg-9010, Varna, tel.: 052/978 298

BCG е жива атенюирана ваксина от *Mycobacterium bovis*, създадена от Calmette и Guerin и за пръв път използвана през 1921 г. Тя се използва широко за профилактика на туберкулозата в света и ежегодно я получават около 100 млн. деца. Страничните ефекти при имунокомпетентни индивиди са редки и са свързани с използваните щамове, метода, техниката и до-

зата на ваксината, както и със състоянието на имунизираното дете [16].

Най-честите реакции са свързани с образуване на по-голям келоиден възел на мястото на апликацията с пустулизиране и разязвяване 4-6 седмици след апликацията. Ако няма температура и други усложнения, те преминават спонтанно за 2-3 месеца [4, 16].

За странични ефекти на имунизацията се считат: 1) локалният супуративен лимфаденит; 2) студеният абсцес; 3) BCG остейтът/остеомиелитът; 4) дисеминираната BCG инфекция; 5) лупус вулгарис (кожната форма на микобактериална инфекция) [10].

BCG остейтът възниква посредством лимфохематогенна дисеминация на *Mycobacterium bovis* и е един от най-редките странични ефекти на BCG имунизацията. Диагнозата е трудна и се счита, че само при 25% от случаите това усложнение се диагностицира правилно [12].

Представяме случай на кърмаче с BCG остейт, създал диагностични затруднения и проследен за 6-месечен период.

Описание на случая

Пациентът А. Н. Д. е постъпил в клиниката на 7-месечна възраст. Детето е от първа патологична двуплодна бременност, родено чрез секцио с ТМ 2560 g, с нормален послеродов период. На 3-месечна възраст преболедувало от двустранна дребноогнищна пневмония.

Настоящото заболяване започва 3 дни преди хоспитализацията с температура 39,5°C, с невъзможност за движение на дясната ръка и силна болезненост, силен плач при активни движения на дясната ръка.

От обективното състояние при приемането на детето се установяват следните отклонения:

- Фебрилно-интоксикационен синдром;
- Непокойствие и плачливост;
- Локален оток на меките тъкани в областта на проксималния хумерус и дясното рамо; силно ограничена активна и пасивна подвижност на дясната раменна става, болезненост, изразяваща се в силен плач при палпация в засегнатата зона;

• Лекостепенна хепатоспленомегалия – черен дроб на 2 cm под ребрената дъга, слезка на 1 cm;

• Няма отклонения в останалите органи и системи. На лявото рамо, на мястото на BCG ваксинацията – малък възел с келоиден цикатрикс, с диаметър 0.5 cm и централна круста.

Лабораторни изследвания:

Кръвна картина: Hb 99 g/l, левкоцити 12,6 x 10⁹/l, тромбоцити 184 x 10⁹/l, ДКК – динамично проследена с данни за персистираща лимфоцитоза до 90%, CRP 180 mg/l (норма до 6), биохимични изследвания – в референтните стойности, урина – без отклонения от нормата.

Микробиологичните изследвания – СНГ, хемокултури, урокултури, са без растеж.

Образни изследвания:

Конвенционална рентгенография на дясната раменна става (при приемането): данни за лекостепенно уплътнение на меките тъкани в зоната на ставата, с набелязана окръглена форма – суспектен ставен излив. Метадиафизарно, по медиалния контур на костта, в зоната около залавното място на ставната капсула се визуализира дефект в кортикалиса с характеристика на ерозия.

КТ на раменните стави:

1. Добре разграничима петниста остеопороза в спонгиозата на проксималната метафиза на хумеруса.

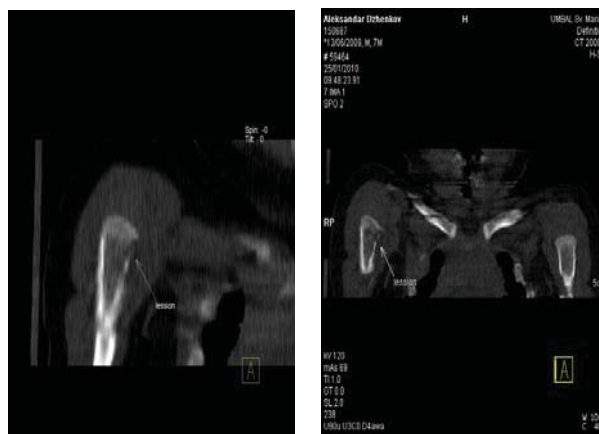
2. Остеолиза на кортикалиса в медиалния аспект на проксималната метафиза, с оформен остеолитичен дефект с нерезки и негладки очертания, с максимални аксиални размери 5/10 mm и краниокаудален рамер 8 mm.

3. В зоната на остеолизата централно се суспектира малък (2-3 mm) секвестър.

4. Меките тъкани медиално от ставата са леко разширени. Контактна на зоната на остеолизата личи нерязко очертана хиподенсна зона с плътност 15-25 ХЕ, суспектираща гнойна колекция около или под периоста.

5. Меките тъкани, костните и хрущялните структури на лявата раменна става са без отклонения.

Заклучение: КТ данни за остеомиелит на проксималната метафиза на десния хумерус (фиг. 1 и фиг. 2).



Фиг. 1 и 2. Остеолитичен дефект с кортикално инфарциране в медиалната част на проксималния хумерус със секвестрация, мекотъканна ликвификация и едем

От рутинната рентгенография на гръдната клетка не се установяват инфилтративни и огнищни засенчвания във видимите белодробни полета. Рутинна абдоминална ехография: черен дроб на 2 cm под ребрената дъга, слезка – на 1 cm, бъбреци и пикочен мехур – без отклонения.

Започнато беше емпирично лечение за пиогенен остеомиелит със Sulperazon и Amikacin, противовъзпалително лечение с нурофен и вливания на имуновенин и глюкозно-солеви разтвори. През първите дни детето остана високо фебрилно и се обсъдиха следните проблеми в диагнозата:

1. Липса на маркантна левкоцитоза и неутрофилия при тежка бактериална инфекция при детето. Доминиране на лимфоцитния ред.

2. Наличие на рентгенологично проявено остеолитично огнище на 4-5-ия ден от дебюта на заболяването (твърде рано за банален пиогенен остеомиелит).

Осъществена беше миелограма, при която се установи: реактивно променен костен мозък, представен от олевяване на миелоидната редица и хиперплазия на зрели клетки от белия ред. Консултът с хематолог отхвърли вероятността за наличие на хематологично заболяване. Поради липса на достатъчно критерии не можа да се потвърди подозираният BCG остеит.

След първата седмица от започване на неспецифичната (емпирична) антибиотична терапия последваха много добър клиничен отговор и овладяване на възпалителната активност. След триседмичен курс с венозен антибиотик детето се изписа в подобро общо състояние, афебрилно, с положителна динамика в обема на активните и пасивните движения в дясната раменна става, контролно CRP 0,14.

Антибиотичното лечение беше продължено амбулаторно с Dalacin. Независимо от приложението на неспецифична антибактериална терапия, образните изследвания показаха тенденция към подобрение.

След осъществяването на туберкулиновия тест и доказване на хиперергична туберкулинова чувствителност – 17 mm булозен инфилтрат, се прие, че се касае за BCG остеит, въз основа на:

1. Характерни за BCG остеита морфологични промени в проксималната метафиза на хумеруса (наличие на остеолитично огнище, локална остеопороза и периостална реакция) [11, 12].

2. Изразена персистираща лимфоцитоза в периферната кръв.

3. Хиперергична туберкулинова чувствителност.

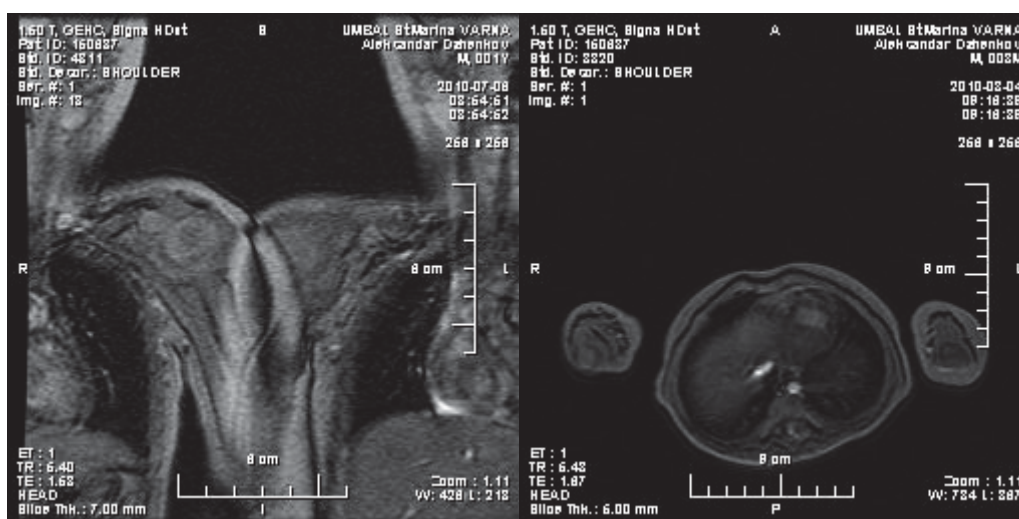
4. Негативен квантиферонов тест (осъществен амбулаторно).

5. Наличие на четирите критерия (от пет) на Foucard и Hjelmstedt, 1971 г.:

- извършена BCG ваксинация през първата година на детето
- липса на контакт с туберкулоза
- характерни за BCG остеит образни промени
- характерна за BCG остеит клинична картина
- изолиране на щам BCG от остеолитичното огнище, специфични хистопатологични промени или микроскопско доказване на причинителя от огнището [5, 8, 10].

След консулт с републиканския пневмофтизиатър диагнозата беше потвърдена и беше започнато препоръчаното туберкулостатично лечение със: тубоцин 10 mg/kg – 3 месеца, изонид 5 mg/kg – 3 месеца, етамбутол 15 mg/kg – 2 месеца.

След приключване на туберкулостатичното лечение се осъществи ЯМР на дясната раменна става и хумеруса, който показва пълна резолюция на патологичните промени (фиг. 3 и фиг. 4).



Фиг. 3 и 4. Пълна резолюция на патологичните промени след 3-месечно лечение

ОБСЪЖДАНЕ

BCG ваксината е най-старата от широко разпространените ваксини днес. Тя е създадена в института "Pasteur" в Париж от Albert Calmette и Camille Guerin между 1906 и 1919. За първи път ваксината е приложена per os (1921 г.), след което последват опити за подкожно въвеждане (1923 г.) [6]. От 1927 г. се е затвърдило интра-дермалното ѝ приложение [6, 17]. От 1950 г. СЗО препоръчва широкото разпространение на противотуберкулозната ваксина. BCG е задължителна ваксина в 64 държави и официално препоръчана в 118 държави (СЗО, 1980).

Противопоказания за приложение на ваксината са [4, 6, 16]:

- фебрилитет
- тежкопротичащо остро заболяване
- имунен дефицит
- тежки вродени инфекции
- новородени с тегло при раждане под 2500 g
- тежка екзема
- положителна туберкулинова проба или предполагаема туберкулоза
- деца на имunosупресивно лечение или HIV инфектирани с клинични изяви.

BCG остеитът е изключително рядко заболяване, с регистрирана най-голяма честота в Скандинавските страни – 64-369/милион от 1960-1988 г. [2, 11]. Впоследствие е доказано, че честотата на това усложнение е в пряка връзка с използвания щам Gothenburg и дозата на ваксината 0.1 ml). След въвеждане на BCG Glaxo честотата на усложненията рязко се е понижила [10].

В европейските страни (1988 г.) се установява рядко – от 0,39-30/милион. През периода 1980-1985 г. в швейцарско проучване са описани 6 случая [6, 10]. През 1981-1986 г. в чешко проучване са описани 26 случая (използван е руският щам), като след смяна на ваксината случаите са намалели [11].

Двете най-мощни проучвания на това заболяване произхождат от Скандинавските страни: шведско проучване с описани 152 случая и финландско с 222 случая между 1960-1988 г. [2, 10].

Клинично се характеризира със следните особености [6, 10, 17]:

- BCG остеит е характерно усложнение за ранната детска възраст и се различава от костно-ставната туберкулоза, която е обичайна за по-големи деца и възрастни

- възрастта на засегнатите деца варира от 3 мес. до 5,7 г., като средната възраст за ваксинираните деца при раждане е 1,5 години, а за ваксинираните по-късно – 2,5 г.

- усложнението възниква в период от няколко месеца до няколко години след имунизацията

- поставяне на диагноза BCG остеит не е лесно, общото състояние най-често е запазено, с умерени клинични симптоми

- най-честите локализации са в метафизите или епифизите на: фемур – 27%, тибия – 19%, хумерус – 8%, гръдна кост – 15%

- от лабораторните изследвания: СУЕ е регистрирано между 3-122 mm/h, левкоцитите варират между 5,0-23,6 x 10⁹/l.

- 78% от рентгенологичните промени в засегнатите кости са типични за BCG остеит

- диагнозата се основава на клиничното протичане, при 86% от случаите с хистопатологичното потвърждение. **Само при половината от случаите (51%) е изолиран патоген**, което не отхвърля диагнозата [1, 5, 10, 12].

Важно е навременното диагностициране и започване на туберкулозостатично лечение, за да се избегнат растежен дефицит и костни увреждания, които настъпват при несвоевременни мерки при 3% от случаите.

При наблюденията от нас пациентът диагноза-та беше поставена със значителни затруднения поради следните причини:

1. Относително късно извършване на туберкулинов тест по немедицински причини.

2. Недостатъчна осведоменост на специалистите по образна диагноза, които въпреки насоченото търсене първоначално отхвърлят тази диагноза.

3. Благоприятно повлияване от проведеното неспецифично антибиотично лечение.

4. Въздържане от провеждане на костна биопсия с микробиологично и хистологично изследване.

5. Липса на практически опит на лекуващия екип в подхода към това изключително рядко заболяване.

Категоричните клинични симптоми на фона на **хиперергичен туберкулинов тест** и **негативен квантиферонов тест** потвърждават инфекция от BCG щам и отхвърлят туберкулоза.

Възникналите в хода на наблюдението дискуссионни проблеми бяха уточнени. Липсата на левкоцитоза с неутрофилия, характерна за бактериалните инфекции, и твърде ранната костна деструкция за банален пиогенен остеомиелит намериха своето обяснение в контекста на версията за BCG остеит. Клиничният отговор от неспецифичната антибактериална терапия може да се обясни с чувствителността на щамата към аминокликозиди и ниската резистентност

към линкозамиди, с каквито е провеждано лечение [13].

Според нас за разлика от други страни характеристиките на ваксиналния щам не предразполагат към това заболяване. В България се използва щамът **222 София**, извлечен от SL Москва BCGI [15]. Геномният анализ на BCG 222 София показва, че е от една и съща потомствена линия като BCG Русия и в съответно родословие с BCG Pasteur [14, 15]. Характеризира се с умерена остатъчна вирулентност и адекватна поствакцинална туберкулинова чувствителност. Над 40 млн. дози на BCG щам София се разпределят годишно чрез Организацията на обединените нации – фонд за децата (УНИЦЕФ) и Панамериканската здравна организация, в приблизително 120 различни страни [14]. Не е регистрирана повишена честота на поствакцинални усложнения. Нямаме данни за грешки в техниката и дозата на ваксината при конкретния пациент, но по литературни данни повишението на дозата води до повишена честота на остейта.

При детето не беше установено имунодефицитно състояние с конвенционални методи за скрининг – изследване на лимфоцитни субпопулации и имуноглобулинови нива.

Детето е родено с тегло 2560 g, което е гранично с контраиндикираното за поставяне на ваксина тегло под 2500 g, и това би могло да допринесе за възникването на инфекцията.

Туберкулостатичното лечение при BCG остейт се прилага в схеми с различна продължителност [3, 9, 17]. В конкретния случай тримесечното лечение доведе до пълна резолюция на промените.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаят се представя поради редкостта на заболяването, недостатъчното познаване на този проблем от медицинската общност и възможността заболяването да не бъде разпознато в ранните му фази, което води до сериозна инвалидност на засегнатите пациенти.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Aftimos, S. et R. Nicol. BCG osteitis: a case report. – *N. Z. Med. J.*, **99**, 1986, 271-273.
2. Bergdahl, S., M. Fellander et B. Robertson. BCG osteomyelitis experience in the Stockholm region over the years 1961-1974. – *J. Bone Joint Surg.*, **56-B**, 1976, 212-216.
3. Chan, P. K., B. K. W. Ng et C. Y. Wong. Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis of the proximal femur. – *Hong Kong Med. J.*, **16**, 2010, 223-226.
4. Eickoff, T. C. Bacilli Calmette-Guerin (BCG) Vaccine. – In: Vaccine. Ed. by Plotkin, S. A., Mortimer, E. A. Philadelphia, W. B. Saunders, 1988, 372-386.
5. Foucard, T. et A. Hjelmstedt. BCG-osteomyelitis and – osteoarthritis as a complication following BCG vaccination. – *Acta Orthop. Scand.*, **42**, 1971, 142-151.
6. Gwo, S. C. et al. Adverse Events induced by BCG immunization in Taiwan. – *Taiwan Epidemiol. Bull.*, **24**, 2008, № 5, 358-363.
7. Hoppe, J. E. et al BCG osteomyelitis presenting as a tumor. – *Infection*, **20**, 1992, 94-96.
8. Kolandaivelu, G. et al. Osteitis of humerus following BCG vaccination. – *J. Indian Med. Assoc.*, **84**, 1986, 184-185.
9. Koyama, A., Is. Toida et S. Nakata. Osteitis as a complication of BCG vaccination. – *Tuberculosis*, **84**, 2009, 125-132.
10. Kroger, L. Newborn BCG Vaccination. A study of osteitic complications, tuberculin reactivity and sensitization to atypical mycobacteria (thesis). Kuopio, Kuopio University Publications, 1994.
11. Kröger, L. et al. Osteitis caused by bacille Calmette-Guérin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. – *J. Infect. Dis.*, **172**, 1995, № 2, 574-576.
12. Lin, C. J. et al. Mycobacterium bovis osteomyelitis as a complication of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination: rapid diagnosis with use of DNA sequencing analysis: a case report. – *J. Bone Joint Surg. Am.*, **81**, 1999, 1305-1311.
13. Ritz, N. et al. Susceptibility of Mycobacterium bovis BCG vaccine strains to antituberculous antibiotics. – *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**, 2009, 316-318.
14. Ritz, N. et N. Curtis. Non-tuberculous mycobacteria: General Mapping the global use of different BCG vaccine strains. – *Tuberculosis*, **89**, 2009, 248-251.
15. Stefanova, T. et al. Genetic composition of mycobacterium bovis BCG substrain Sofia. – *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 2003, 5349.
16. WHO. Supplementary information on vaccine safety by WHO: Part 2: Background and rates of adverse events following immunization. 2000, 12-17.
17. Yamada, A. F., J. B. Pellegrini et L. M. Cunha. Osteitis after BCG vaccination. – *J. Bras. Pneumol.*, **285**, 2009, 285-289.

Постъпила – 16 ноември 2009 г.