

KOSTNÍ KOMPLIKACE PO BCG VAKCINACI BONE COMPLICATIONS AFTER BCG VACCINATION

KŘEPELA K.

Klinika pediatrie 1. LF UK a IPVZ ve Fakultní Thomayerově nemocnici, Praha
Pediatric Clinic, Institute for Postgraduate Medical Studies, Prague, CZ

SOUHRN

BCG ostitidy vznikají hematogenní diseminací živých zárodků BCG kmene z místa aplikace vakcíny a pomnožením v kostní dřeni. Jejich vznik souvisí s druhem vakcíny a počtem zárodků, s věkem a imunitním stavem očkovaných. Vyskytují se převážně u dětí očkovaných v novorozeneckém období. Podán rozbor kostních BCG komplikací v České republice za období 1980-2007 (59 případů). Přehled o užitých vakcínách, pohlaví, věku, lokalizaci a léčbě.

Klíčová slova: BCG vakcinace, kostní komplikace po BCG vakcinaci

SUMMARY

Bone complications after BCG vaccination are due to hematogenous dissemination of viable germs of BCG vaccine into bone marrow. Their occurrence depends on used vaccines, number of germs, age and immunity status of vaccinated children. Most bone complications are observed after vaccination of newborns. An overview of bone complications after BCG vaccination in the Czech Republic during years 1980-2007 is given (59 cases): used vaccines, sex, age, localization, treatment.

Key words: BCG vaccination, bone complications after BCG vaccination

ÚVOD

Na vzniku komplikací po BCG vakcinaci se podílí vedle techniky aplikace a koncentrace vakcíny použitý BCG kmen, věk očkovaných, imunologická reaktivita očkované

populace a interference s dalším očkování (3, 6, 7, 13, 15).

BCG ostitidy vznikají hematogenní diseminací živých zárodků BCG kmene z místa aplikace a pomnožením v kostní dřeni. Problematika zvýšeného výskytu

kostních komplikací po BCG vakcinaci se sledovala od poloviny padesátých let zvl. ve Švédsku a Finsku (1, 14). Zatímco v ostatních evropských zemích a mimo Evropu byly tyto komplikace popsány ojediněle (0,06/100 000 očkovaných všech věkových skupin), byl výskyt ve Švédsku a Finsku více než padesátkrát vyšší (3,5 resp. 4,6/100 000 očkovaných). Na základě toho bylo v roce 1975 zastaveno ve Švédsku očkování novorozenců a primovakcinace byla přesunuta do věku 14 let. Stejně tomu bylo v Norsku a Dánsku. Jedině ve Finsku, pro stále vysokou incidenci tuberkulózy, v očkování pokračovali. V roce 1979 přešli ale z dánské vakcíny na anglickou vakcínu Glaxo, po které nebyly v Anglii ostitidy popsány. Ve Finsku však byl jejich výskyt pozorován i po této vakcíně. Vzhledem k tomu, že nebylo

možno vyloučit souvislost s místem aplikace vakcíny (ve Skandinávii se do té doby očkovalo výhradně do stehna), přešli na očkování do ramene. Tato změna však situaci neovlivnila (6, 13).

Časový interval od vakcinace do vzniku příznaků je podle skandinávských autorů dlouhý od 4 do 144 měsíců, nejčastěji 7 až 24 měsíců, v průměru 18 měsíců (1, 14). V případech, kde ostitida vznikla za dobu delší než tři a půl roku po očkování, byla vždy postižena jen děvčata. Pokud se provede *histologické vyšetření*, prokáže se specifická tkáň stejného charakteru jako při přirozené tuberkulózní infekci. *Bakteriologický průkaz* s izolací BCG kmene bývá pozitivní u poloviny vyšetřených případů.

Období	Druh vakcíny počet zárodků	Dávka i.d.	Komplikace	
			lokální	kostní
1948–1949	dánský kmen 725	0,1 ml	1,0%	
1950–1979	pražský podkmen 725		0,03%	0,0%
1980–1993	Ruská vakcína BCG 1	0,1 ml		51 případů
1980–30.6.1985	500 000–1 500 000		0,10%	3,7/100 000
1.7.1985–1993	250 000–750 000		0,10%	2,3/100 000
1994–1996	BCG Behring 500 150 000–300 000	0,05 ml	0,40%	1/100 000 4 případy
1997–2000	BCG Behring 100 000–300 000	0,1 ml	0,20%	0,25/100 000 1 případ
2001–2007	SSI Copenhagen 1331 100 000–400 000	0,05 ml	0,40%	0,5/100 000 3 případy

Tab. 1. BCG vakcíny, očkovací dávka, komplikace po očkování.

V **tab. 1.** jsou uvedeny BCG vakcíny, které se postupně u nás užívaly (6, 7). Na výskytu kostních komplikací se podílela převážně ruská vakcína (2), užívaná v období 1980–1993 (51 případů), v menší míře pak německá vakcína Behring 500 v období 1994–1996 (4 případy) a vakcína Behring v období 1997–2000 (1 případ) (4, 6, 9, 10, 11, 13). Po vakcíně SSI Copenhagen se vyskytly za období 2001–2007 zatím 3 případy. Celkem bylo tedy za období 1980–2007 pozorováno u nás 59 kostních komplikací.

Podle větších soustav pacientů s kostními komplikacemi po BCG vakcinaci, u nichž byl nález potvrzen bakteriologicky nebo histologicky, které shromáždili Lotte a Wasz-Höckert (8), bývá nejčastěji postiženo sternum, klavikula, dále dlouhé kosti horních i dolních končetin, v menší míře žebra, drobné kosti končetin, nejméně často páteř a ploché kosti lebky. Kostní postižení bývá ohraničeno na jedno místo, v ojedinělých případech bylo pozorováno současné postižení dvou nebo tří kostí. Výjimku tvoří případ dvanáctileté dívky ve Skandinávii, u níž se po očkování v novorozeneckém věku zjistily změny na osmi místech skeletu (dvě ložiska na lebce, dvě na obratlech, čtyři na žebrech). Nález byl u ní ověřen histologicky a průkaz BCG kmene

se zdařil z biopsie žebra a ze žaludeční laváže (12).

KOSTNÍ KOMPLIKACE PO BCG VAKCINACI V ČESKÉ REPUBLICE

Pohlaví a věk

Mezi postiženými byl převaha chlapců (36) nad dívkami (23). Převážná většina dětí onemocněla po očkování v novorozeneckém období (12).

Lokalizace	Chlapci	Dívky	Celkem	Histologie		Kultivace BCG		
				pozit.	neprov.	pozit.	negat.	neprov.
Femur	11	4	15	12	3	4	7	4
Tibia	9	1	10	10	0	4	3	3
Humerus	5	4	9	8	1	6	1	2
Fibula	1	0	1	1	0	0	1	0
Radius	1	0	1	1	0	1	0	0
Gonitis	2	2	4	3	1	2	0	2
Coxitis	1	1	2	1	1	1	1	0
Spondylitis	2	4	6	2	4	0	2	7
Costa	1	2	3	3	0	0	1	2
Sternum	1	3	4	4	0	1	3	0
Talus	0	1	1	1	0	1	0	0
Calcaneus	2	0	2	2	0	1	1	0
Metacarpus	0	1	1	1	0	1	0	0
	36	23	59	49	10	22	20	17

Tab. 2. Soubor pacientů s BCG ostitidou v ČR 1980–2007.

Inkubační doba

Interval mezi BCG vakcinací a prvními příznaky onemocnění se pohyboval od jednoho do 45 měsíců, v průměru 15,1 měsíce. Nebyl prokazatelný rozdíl mezi inkubační dobou chlapců a děvčat. Nejvíce případů bylo celkem nahromaděno mezi 7 a 17 měsíci (42 případů) (13).

Lokalizace kostních změn

Nejčastější bylo postižení dlouhých kostí (36 případů) a to více u chlapců (27 případů) než u děvčat (9 případů). Z dlouhých kostí to byl nejčastěji femur (15 případů), dále tibie (10 případů) a humerus (9 případů). Postižení kloubů bylo pozorováno v šesti případech (gonitis 4 případy, coxitis 2 případy) a to stejnou měrou u chlapců i u děvčat (po třech případech). Postižení páteře, sterna a žeber bylo ve 13 případech a to častěji u děvčat (9 případů proti 4 u chlapců). Postižení drobných kostí končetin se vyskytlo ve 4 případech. Nebylo pozorováno postižení klíční kosti, které se uvádí v literatuře mezi nejčastějšími, ani plochých kostí lebky a pánve, které bývá naopak nejméně časté. U většiny pacientů byla postižena jediná kost, pouze ve dvou případech byla lokalizace na dvou místech. V jednom případě se po dvouměsíční léčbě ostitidy tibie objevilo postižení bazální falangy čtvrtého prstu pravé ruky (spina ventosa). Ve druhém případě bylo současné postižení femuru a tibie (13).

Klinické příznaky

Začátek onemocnění bývá většinou plíživý. Při postižení kloubů a dlouhých kostí jsou prvými příznaky omezení hybnosti a šetření postižené končetiny, někdy boles-

tivost při palpaci a případně otok v postižené oblasti. Při postižení páteře bývají děti plačtivé, odmítají se posadit nebo postavit. Postupně se zjistí bolestivost obratlových trnů při palpaci a vzniká antalgický blok torakální případně lumbální páteře. V některých případech se zjistí subfebrilní teploty, někdy i horečky. Laboratorně bývá zvýšení sedimentace erytrocytů a leukocytóza. Klinické příznaky a zánětlivé parametry nebývají zdaleka tak bouřlivé, jako u hnisavé, nejčastěji stafylokokové osteomyelitidy. Podobně jako u tuberkulózního postižení kostí je také pro BCG ostitidy charakteristický vznik kostní píštěle nebo sběhlého abscesu v oblasti postižené kosti, které se mohou manifestovat až za řadu měsíců od začátku onemocnění. V souboru 59 dětí se píštěl vytvořila u 9 a sběhlý absces u 4 pacientů (13).

Tuberkulinová reakce

Tuberkulinová reakce Mantoux II. (Mx.II.) se pohybovala v rozmezí od 6 do 35 mm, v průměru 13 mm. Negativní výsledek (0–5 mm) byl u osmi pacientů. Její slabší pozitivita, případně i negativní výsledek odpovídá nálezům u kostní, případně jiné mimoplicní formy tuberkulózy (13).

Imunologické vyšetření

Dle literárních údajů nebývá souvislost mezi kostním postižením po BCG vakcinaci a defektem humorální nebo celulární imunity. Pokud bylo imunologické vyšetření provedeno, bylo u většiny pacientů v rozmezí normálních hodnot. U osmi pacientů se zjistily nižší hodnoty sérového IgA, u třech také sekrečního IgA. Výraznější defekt buněčné imunity nebyl zjištěn. Nicméně je velmi zajímavé pozorování, že

velká část postižených neměla po aplikaci vakcíny výraznější lokální reakci v místě očkování ani v regionálních lymfatických uzlinách. U těchto pacientů nebyla tedy tendence omezit průnik BCG kmene do organismu lymfatickou nebo krevní cestou, což je podmínkou pozdějšího vývoje kostního postižení. Musíme tedy předpokládat určitý lokální, blíže nedefinovatelný a těžko prokazatelný defekt imunitní obrany v bezprostředním okolí aplikace vakcíny, která je u jedinců, kteří onemocní kostní komplikací, běžná (13).

Rentgenologické vyšetření

Rentgenologický nález u BCG ostitidy se nedá odlišit od tuberkulózního postižení. Na dlouhých kostech se v začátku onemocnění prokazuje osteopenie v metafyzách, později se může vytvořit lakunární ložisko nebo velká dutina. Ložisko proniká přes růstovou chrupavku do epifyzy, do kloubu se provalí jen výjimečně. Typickým nálezem bývá periostální reakce. Při postižení páteře se bakterie dostávají hematogenní cestou nejprve do meziobratlové ploténky, která se sníží a odtud se proces šíří na přilehlá obratlová těla. Na nich se prokazuje zpočátku osteopenie, postupně se vytvoří osteolytická ložiska a následná komprese. Někdy se zobrazí stín paravertebrálního sběhlého abscesu (11, 13).

Diagnostika

Pro ověření diagnózy je rozhodující histologické a bakteriologické vyšetření. Histologické vyšetření nevyloučí bezpečně tbc proces. Definitivním potvrzením diagnózy je bakteriologický průkaz oslabeného kmene mykobakteria bovis (BCG kmen), který se daří u poloviny případů.

Terapie

Léčba všech případů probíhala za hospitalizace. Fokusy byly ošetřeny chirurgicky a současně získán materiál pro histologické a bakteriologické vyšetření. Imobilizace končetin byla zajištěna sádrovými dlahami; nemocní se spondylitidou byli polohováni v sádrovém lůžku. V léčbě se užívalo nejčastěji dvojkombinace INH (izoniazid) a RMP (rifampicin), v některých případech byl přidán ještě STM (streptomycin), EMB (etambutol) nebo PZA (pyrazinamid). Doba léčby se pohybovala mezi 9 a 12 měsíci, výjimečně déle (13).

Průběh onemocnění

V ojedinělých případech zanechalo onemocnění po aplikaci ruské vakcíny trvalé následky ve smyslu zvýšeného růstu nebo zkrácení končetiny nejvíce o 1 cm nebo omezení hybnosti v kloubech postižené končetiny, ne více jak 20 stupňů. Spondylitidy se vyhojily fúzí postižených sousedních obratlových těl, výjimečně se vznikem gibozity. Po německé a dánské vakcíně nebyly trvalé následky pozorovány (13).

ZÁVĚR

Osteoartikulární postižení patří k nejzávažnějším komplikacím po BCG vakcinaci. Ve Švédsku byl zvýšený výskyt kostních komplikací důvodem k ukončení hromadné kalmetizace novorozenců v roce 1975 (6, 13). V České republice se kostní komplikace při užití dánského kmene Copenhagen a jeho pražského podkmene 725 v letech 1948–1979 nevyskytovaly. Jejich výskyt se objevil teprve po zavedení ruské vakcíny v roce 1980, který dosáhl při užití očkovací

dávky 500 000–1 500 000 zárodků incidence 3,7/100 000 očkovaných. Incidenci se podařilo snížit na 2,3/100 000 očkovaných po snížení dávky na polovinu (5). Po německé vakcíně Behring, která obsahovala další snížení dávky na 100 000–300 000 zárodků, se incidence dále snížila na hodnotu pod 1/100 000 očkovaných (13). Z toho vyplývá, že **jedním faktorem, který se podílí na počtu kostních komplikací, je očkovací dávka.** Kontrola šarží ruské vakcíny prokázala v roce 1992, že u 66 % dětí s kostní komplikací bylo užito šarží s vyšším počtem živých zárodků (5). Na mezinárodním sympoziu v Budapešti se již v roce 1985 konstatovalo, že procento komplikací po BCG vakcinaci je přímo závislé na počtu živých bakterií ve vakcíně a bylo proto doporučeno, aby vakcína pro novorozence nepřesáhla 300–400 000 zárodků v očkovací dávce. Dánská vakcína SSI, která se užívá od roku 2001, obsahuje 100 000–400 000 zárodků v očkovací dávce.

Dalším faktorem je věk očkování. Kostní komplikace po BCG vakcinaci se vyskytují převážně po očkování v novorozeneckém věku. V uvedeném souboru 59 dětí se kostní komplikace u 57 vyskytla po očkování v novorozeneckém věku. Jen u dvou dětí se komplikace zjistila po přeočkování ve věku jednoho resp. sedmi let.

V neposlední řadě je třeba brát v úvahu **imunologický stav** očkování jedince. Prokázaný defekt imunity je kontraindikací BCG vakcinace pro riziko šíření vakcinačního kmene v organismu. Dle literárních údajů i vlastního pozorování se u pacientů s kostní komplikací po BCG vakcinaci významný defekt humorální nebo celulórní imunity neprokazuje. Přesto stojí za zmínku zkušenost, že u velkého počtu dětí z uvedeného souboru nebyla přítomna větší lokální reakce v místě aplikace vakcí-

ny nebo v regionálních lymfatických uzlinách jako známka místní imunitní reakce na očkovací kmen. Lze tedy předpokládat, že u pacientů s kostní komplikací po BCG vakcinaci je přítomen blíže nedefinovatelný **defekt lokální tkáňové imunitní reakce** v bezprostředním okolí aplikace očkovací látky (13).

LITERATURA

1. BÖTTINGER, M., ROMANUS, V. et al. Osteitis and other complications caused by generalised BCG-itis. *Acta paed. Scand.*, roč. 71, 1982, s. 471–478.
2. GALLIOVÁ, J., ŠLOSÁREK, M. Základní charakteristika sovětského BCG kmene. BCG zprávy, 1980, č. 19, s. 6.
3. GALLIOVÁ, J., VAŠIČKOVÁ, Z. Vedlejší reakce po BCG vakcinaci. *Čes.-slov. Pediat.*, roč. 36, 1981, č. 3, s. 155–156.
4. KŘEPELA, K., GALLIOVÁ, J., ŠEJDOVÁ, E., aj. Kostní komplikace po BCG vakcinaci. *Čes.-slov. Pediat.*, roč. 40, 1985, č. 5, s. 263–266.
5. KŘEPELA, K., GALLIOVÁ, J., KUBEC, V., MAŘÍK, I. Vliv snížené dávky BCG vakcíny na výskyt kostních komplikací po kalmetizaci. *Čes.-slov. Pediat.*, roč. 47, 1992, č. 3, s. 134–136.
6. KŘEPELA, K. Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciální diagnostika. 1. vyd., Praha: Maxdorf Jessenius, 1995, 223 s.
7. KŘEPELA, K., MLADÁ, J.: Problematika BCG vakcinace v České republice. *Vakcinologie*, roč. 2, 2008, č. 3, 97–104.
8. LOTTE, A., WASZ-HÖCKERT, O., et al. BCG complications. *Adv. Tuberc. Res.*, roč. 21, 1984, s. 107–193.
9. MAŘÍK, I., KUBÁT, R., ŠLOSÁREK, M. BCG osteomyelitis et gonitis u batolete. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, roč. 51, 1984, č. 6, s. 495–503.

-
10. MAŘÍK, I., KUBÁT, R., FILIPSKÝ, J., ŠLOSÁREK, M., POVÝŠILOVÁ, V. BCG osteitis v ČSR. Stud. pneumol. phtiseol. cecoslov., roč. 48, 1988, č. 7, s. 454-459.
 11. MAŘÍK, I., KUBÁT, R., FILIPSKÝ, J., GALLIOVÁ, J. Osteitis Caused by BCG Vaccination. J. Pediatr. Orthop., roč. 8, 1988, č. 3, s. 333-337.
 12. MOELL, C., WIEBE, T., HALLBERG, T. BCG vaccination as a cause of multifocal osteomyelitis in a 12 years old girl. Acta paed. Scand., roč. 72, 1983, s. 153.
 13. NETVAL, M., HOMOLKA, J., KŘEPELA, K. et. al.: Mimoplicní tuberkulóza. 1. vyd., Praha: Grada 2002, 151 s.
 14. SCHOPFER, K., MATTER, L. et al. BCG osteomyelitis. Helv. paed. Acta, roč. 37, 1982, s. 73-81.
 15. VÍTKOVÁ, E., GALLIOVÁ, J., KŘEPELA, K., KUBÍN, M. Adverse reactions to BCG. Centr. eur. J. publ. Hlth., roč. 3, 1995, č. 3, s. 138-141.

Adresa autora:

Prof. MUDr. Karel Křepela, CSc

Klinika pediatrie 1. LF UK a IPVZ ve FTN

140 59 Praha 4. Krč, Vídeňská 800.

e-mail: karel.krepela@seznam.cz