

Bacillus Calmette-Guerin osteomyelitis, a BCG oltás ritka szövődménye

Shisha Tamás dr., Köllő Katalin dr., Kiss Sándor dr. és Szőke György dr.
Semmelweis Egyetem, Ortopédiai Klinika, Budapest

Összefoglalás: A Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccinával, az 1920-as évekbeli bevezetése óta több mint hárommilliárd embert oltottak be. A BCG oltást követően ritkán alakulnak ki súlyos szövődmények. Tekintve azonban az oltottak rendkívül magas számát hazánkban és világszerte, az ilyen esetek előfordulásával számolni kell. A szerzők három beteg kapcsán tekintik át a BCG oltás lehetséges szövődményeit, különös tekintettel az attenuált *Mycobacterium bovis* (BCG) okozta osteomyelitisre.

OSTEOMYELITIS INDUCED BY *BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN* - A RARE COMPLICATION OF BCG VACCINATION

More than three billion people have been immunized with the Bacillus Calmette-Guérin vaccine since it was first used in 1921. Severe complications are uncommon following BCG vaccination. Nevertheless, considering the high volume of immunized people both in Hungary and worldwide, the chance of their occurrence must be kept in mind. Presenting three cases as illustrations, the authors review the potential complications of BCG vaccination with a special emphasis on osteomyelitis caused by live attenuated Mycobacterium bovis (BCG).

Key words: BCG vaccination, complication, Mycobacterium bovis, osteomyelitis.

Atuberculosis az emberiség egyik legrégebbi betegsége, az ókori Egyiptomban is szedte áldozatait, mi több, paleontológusok már a földtörténeti őskorból is találtak gümőkór bacillus jelenlétére utaló nyomokat. Járványszerű terjedésére az 1700-as években, Angliában figyeltek fel. A XVIII-XIX. század fordulóján Magyarországon a városi lakosság átfertőzöttsége *Mycobacterium tuberculosis* megközelítette a 100%-ot, és a fertőzötteknek mintegy negyede halt meg tuberculosisban.

Hazánkban – a világ sok más országával megegyező közegészségügyi koncepció alapján – 1929-ben vezették be a *Mycobacterium tuberculosis* járványszerű terjedésének visszaszorítására a Calmette-Guérin bacilust (BCG) tartalmazó vaccinát. Becslések szerint csak 1945 óta több mint hárommilliárd embert oltottak be világszerte. A

módszer bevezetése hatékonyan bizonyult elsősorban a miliáris tuberculosis és a meningitis tuberculosa visszaszorításában. Súlyos oltási szövődmények igen ritkán jelentkeznek: halál illetve disseminált infectio – kizárólag szerzetten vagy congenitálisan immundeficiens betegekben – körülbelül egy esetben fordul elő egymillió oltást követően. BCG osteomyelitis illetve osteoarthritis lényegesen gyakrabban, 80 000–100 000 oltottból egy esetben, és normális immunitású oltottakon alakul ki (3, 6).

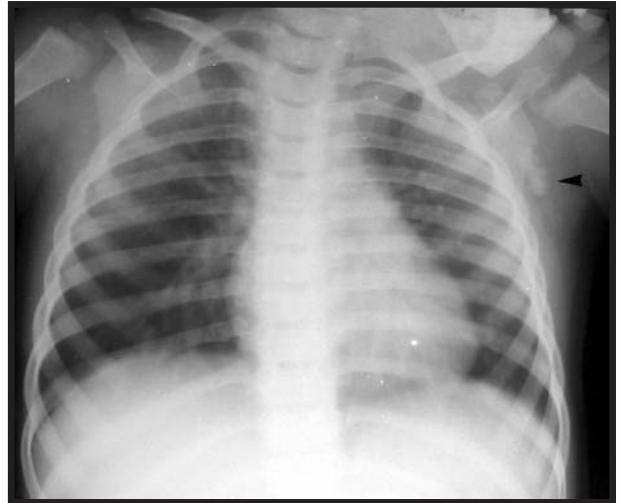
Esetismertetés

Első betegünk, egy másfél éves fiú, a bal váll laterális régiójának duzzanatával, a vállízület mozgáskorlátozottságával, lázas állapotban került felvételre. Második esetünk

egy két éves lány, aki három hetes lázas periódus után, a csípő flexiós és kirotációs kontrakturájával, sántítással, 68 mm/ó süllyedés értékkel, enyhén emelkedett serum alkalikus phosphatase értékkel került felvételre. Mellkas felvételén, axillárisan meszes nyirokcsomók ábrázolódtak (1., 2.a és 2.b kép). A harmadik beteg egy 9 hónapos fiú, akinél a bal vállon laterálisan megfigyelhető elődomborodást, a váll mozgáskorlátozottságát, emelkedett, süllyedés értéket (76 mm/ó) és enyhe lymphocytosist találtunk felvételkor (3., 4., 5.a, 5.b és 6. kép).

A három beteg klinikumát összevetve a következő megállapításokat tehetjük: Klinikailag duzzanat, érzékenység vagy fájdalom, ízület közeli lokalizációnál mozgáskorlátozottság jellemző, jó általános állapot mellett. Láz a három betegből kettőnél szerepelt az anamnézisben. Az elváltozás, mindhárom esetben, hosszú csőves csont meta-epiphysisét érintette (két humerus, egy femur). Laboradatok: süllyedés mindhárom esetben gyorsult (47 mm/ó, 68 mm/ó, 76 mm/ó), serum alkalikus phosphatase érték emelkedett lehet (egy esetben). A részletes immunológiai vizsgálat eltérést nem igazolt betegeinknél. A Mantoux próba két betegünkönél pozitív volt.

A radiológiai kép: a metaphysisen a csont felritkulása látható, a lyticus terület körül vékony sclerotikus szegéllyel. Az elváltozást jellemzően, kifejezett periostealis reactio kíséri. Eseteinkben a folyamat a corticalison a diagnózis felállításakor már áttört. A betegeinken elvégzett teljes vázrendszeri radiológiai vizsgálat más területen hasonló csontelváltozást nem igazolt. A műtéti feltárások során granulatiós szövetet és kevés gennyet találtunk. A bakteriológiai vizsgálat eseteinkben saválló baktériumot nem mutatott ki a kenetből. A baktérium tenyésztése mindhárom esetben negatív volt, ami megfelel az irodalmi adatoknak. Az állatoltás szintén nem adott pozitív eredményt. A histológiai vizsgálat során gyulladással szövetzaporulatot,



1. kép. A 2 éves lány mellkas felvételén, bal oldalon, axillárisan meszes nyirokcsomó conglomeratum látható.

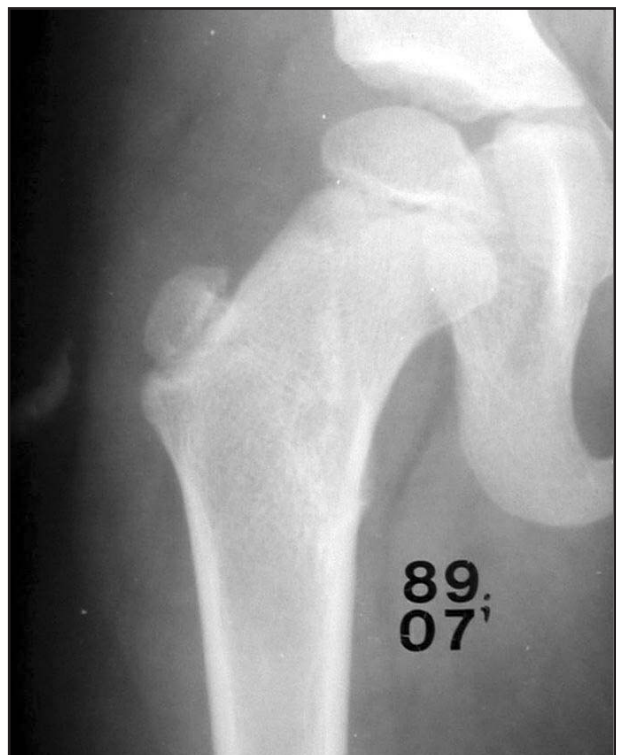
epitheloid sejtes granulomát találunk, Langhans típusú óriássejtekkel, centrálisan sajtos necrosissal.

Megbeszélés

Az irodalmi adatok alapján úgy látszik, hogy hozzátétőlegesen 80 000 BCG vakcinával történő védőoltást követően hozzátétőlegesen egy esetben kell skeletalis szövödményre számítani (3, 6). Ilyen szövödmény lehet az elsősorban a metaphysist érintő BCG-osteomyelitis, illet-



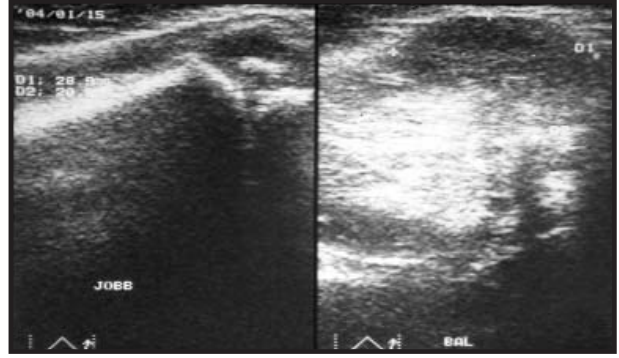
2. a. kép. A jobb femur metaphysisében a teljes csontszélességre ráterjedő felritkulás látszik. Elöl a corticalis áttört, az elváltozás distalis részén periostealis reactio látható.



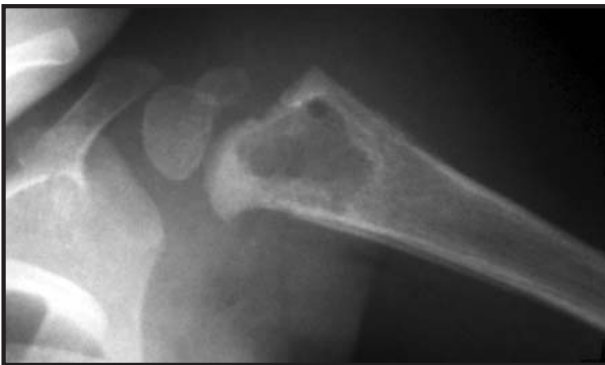
2. b. ábra. A bal csípő ízületéről készült felvételen, 3 év múlva, gyógyult csontszerkezet látszik a femuron.



3. kép. A 9 hónapos fiúgyermeknél a bal vállon eködomborodás látható.



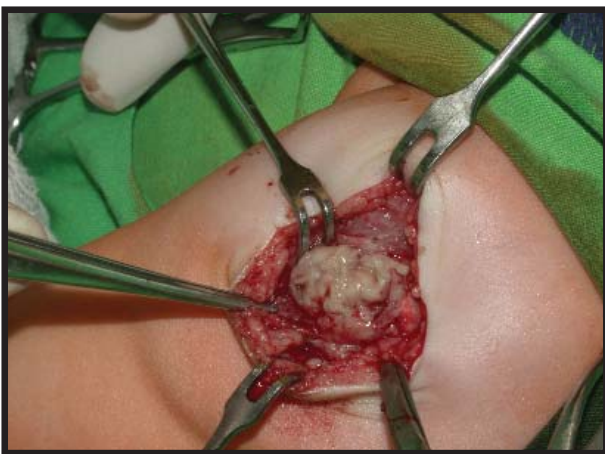
4. kép. Mindkét váll összehasonlító UH vizsgálatánál a bal humerus proximalis metaphysise felett kb. 3 cm-es lágyrésztöbbleten belül echodús structura látszik, a széli részekben echoszegényebb területek.



5. a. kép. A bal váll centrált felvételen a humerus metaphysisében látható felritkulás.



5 b. kép. Ugyanazon elváltozás elől a corticalist áttörő, distalis részén kifejezett periostealis reakció ábrázolódik.



6. kép. A lágyrészduzzanat műtéti feltáráskor készült képen jól látható, hogy a humerus metaphysisében lévő sárgás-fehér gyulladós szövet a corticálison áttörve megjelenik a sebalapon.

ve ízületközeli folyamat esetén a társuló arthritis. Ezen eseteknek korai felismerése döntő fontosságú a növekedési porc, az epiphysis és az ízület lehetséges károsodása, és így a mozgáskorlátozottság és növekedésbeli elmaradás és deformitás megelőzése szempontjából. A korai diagnózis azonban nem könnyű, tekintve, hogy a tünetek nem karakterisztikusak, a laborleletek általában diszkrét eltéréseket mutatnak, mint más baktérium okozta gyermekkori osteomyelitis esetén (1, 3, 6).

Foucard az alábbiakban foglalja össze azon kritériumokat, melyek teljesülése esetén gondolni kell a Calmette-Guerin bacillus okozta osteomyelitisre (6):

1. A klinikum alapján alacsony virulenciájú infekció.
2. Néhány hetes gram pozitív coccusok ellen határos antibiotikus terápia nem vezet a tünetek regressziójához.
3. A gyermek BCG oltásától számítva a tünetek jelentkezéséig nem több mint 4 év telt el.

A tünetek jellemzően a vakcinációt követő két éven belül alakulnak ki, és csak a legritkább esetben több mint 4 évvel azt követően (1, 3, 6). Megfigyelhető ilyenkor lokális erythema, duzzanat, ízületközeli folyamat esetén a fájdalom miatt a mozgástartomány beszűkülése (1, 3, 6). Az általános állapot többnyire közel normális. A betegek nagyobb része láztalan, de előfordulhat hőemelkedés és ritkán láz (1, 3, 6). A folyamat lehet multifocalis, ezért egy fókusz detektálása esetén fontos a teljes vázrendszer radiológiai vizsgálata. A scintigraphia és az MR vizsgálat is gyulladásra utaló pozitív eredményt ad. A BCG-osteomyelitis radiológiailag nem különíthető el biztonságosan a krónikus nem-specifikus osteomyelitisektől. A végső diagnózist adhat a bacillus tenyésztése, azonban ismert, hogy négy igazolt BCG-osteomyelitis esetből mindössze átlagosan egyszer tenyészik ki a baktérium (1, 6), vagy a tipikus szövettani kép: epitheloid sejt granuloma, centrális sajtos necrosissal és Langhans típusú óriássejtekkel; a periférián számos plazmasejt és elszórtan lymphocyták láthatók (6). Lényegesen nagyobb szenzitivitású és specifikitású, egyben gyorsabb is a DNS szekvencia analízisen alapuló diagnosztika, melyet japán szerzők írtak le (3). Ez a módszer ma Magyarországon, bár technikai akadálya nem volna, praktikusán nem hozzáférhető.

A BCG-osteomyelitis leggyakrabban a hosszú csöves csontokat érinti, ezek között is 80%-ban a fókusz az epiphysisben vagy a metaphysisben alakul ki (2). Ritkábban és egyre csökkenő valószínűséggel azonban a laesio involválhatja a csigolyákat, bordákat, a sternumot és a claviculát is (3).

A diagnosztikus feltárás egyben a terápia első lépése: megtörténhet a sebészi curettage, felkeresve az összes gócot, abscessust és fistulát. Javasolt a feltárt terület két-három napig történő drainálása. A növekedési zónák res-

pektálása kiemelt jelentőségű. A diagnózis felállítását követően azonnal meg kell kezdeni a antituberculozoticumokkal való kezelést. Ez hármas antibiotikum kombinációt jelent: Sterptomycin (4-6 hétig, 25 mg/ttkg, max 1,5 g), rifampicin (6 hónapig, 15 mg/ttkg) és isoniazid (6 hónapig, 25 mg/ttkg).

Közleményünkkel célunk az volt, hogy felhívjuk a figyelmet e ritka postvaccinációs osteomyelitis esetleges előfordulására.

IRODALOM

1. Bergdahl S., Felländer M., Robertson B.: BCG osteomyelitis. Experience in the Stockholm region over the years 1961-1974. *J. Bone Joint Surg.* 1976. 58-B: 212-216.
2. Berges O., Boccon-Gibbod I., Berger J. P., Faure C.: Case report 165: BCG-osteomyelitis of the proximal end of the humerus with an abscess dissecting into the deltoid muscle. *Skeletal Radiol.* 1981. 7:75-77.
3. Chi-Jeng Lin, Wang-Sheng Yang, Jing-Jou Yan, Ching-Chuan Liu: Mycobacterium bovis osteomyelitis as a complication of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination: Rapid diagnosis with use of DNA sequencing analysis. *J. Bone Joint Surg.* 1999. 81-A: 1305-1311.
4. Civen R., Berlin G., Panosian C.: Vertebral osteomyelitis after intravesical administration of Bacille Calmette-Guerin. *Clin Infect Dis.* 1994. 18:1013-4.
5. Fitoz S., Ikinciogullari A., Dogan B. E., Babacan E., Atasoy C., Sahin G.: Bacillus Calmette-Guerin osteomyelitis in a patient with severe combined immunodeficiency: radiologic appearances of extensive dissemination. *Curr Probl Diagn Radiol.* 33(1):25-7.
6. Foucard T., Hjelmsstedt A.: BCG-osteomyelitis and osteoarthritis as a complication following BCG-vaccination. *Acta Orthop Scand.* 1971. 42: 142-151.