

SPLENOMEGALIE S KALCIFIKACEMI JAKO PROJEV DISEMINOVANÉ LÉZE PO BCG OČKOVÁNÍ

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Kamila Michálová², doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹, MUDr. Zbyněk Novák¹, MUDr. Bohumír Blažek³

¹Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

³Dětská klinika FN, Ostrava

Diseminovaná forma BCG choroby je velmi vzácná, její incidence se uvádí v poměru 4,3/1 milion očkováných kojenců. Až polovina případů se vyskytuje u dětí s vrozenou poruchou imunity. Autoři prezentují tříměsíčního kojence s rozvojem supurativní axilární lymfadenitidy a splenomegalie s kalcifikacemi po BCG očkování, která byla pozorována v průběhu neklonální lymfoproliferace a hypoplazie kostní dřeně.

Úvod

Klinický obraz komplikací po BCG vakcinaci je velmi rozmanitý. Od nejběžnějších lokálních ulcerací a abscesů a regionálních lymfadenitid, přes postižení kůže, svalů, smyslových a parenchymatálních orgánů, kostí, kloubů až po nejzávažnější generalizované formy, často s letálním koncem, kde však nejvíce je příčinou imunodeficitní stav (těžký kombinovaný defekt imunity-SCID, chronická granulomatóza, HIV infekce, kompletní DiGeorgeův syndrom a jiné). Diseminovaná forma BCG choroby je velmi vzácné onemocnění. Incidence se uvádí v poměru 4,3/1 milion očkováných kojenců. Na vzniku vedlejších reakcí se nesporně podílí vedle techniky aplikace, druhu a koncentrace vakcíny i stav imunity dítěte (2, 7, 14). Je zajímavé, že vyšší incidence lokálních komplikací po kalmetizaci je uváděna ve skupině dětí, které byly očkovány po narození (9, 10), zatímco rozvoj diseminované formy věk dítěte neovlivňuje (tabulka 1). Rozsáhlá diseminace (generalizace) je spojená s vysokou úmrtností a až u poloviny pacientů s vrozenou poruchou imunity (13). V dětském věku mohou lokalizované a mnohočetné kalcifikace sleziny provázet i další onemocnění (tabulka 2).

Kazuistika

Tříměsíční kojenec ze třetí fyziologické gravidity (1× spontánní abort, 1× UPT), první porod ve 42. týdnu, porodní hmotnost 3700 g, délka 49 cm. Rodiče zdraví, matka matky je sledována v hematologické ordinaci pro anemii. Poporodní adaptace byla bez komplikací. USG skríning ledvin byl bez patologického nálezu, dítě bylo plně kojeno 2,5 měsíce. Kalmetizováno bylo po porodu. Pátý týden po porodu bylo hospitalizováno na Dětské klinice v Ostravě s akutní pyelonefritidou

(kultivace moči: *Klebsiella pneumoniae*), která měla septický průběh a byla komplikována rozvojem aseptické meningitidy. Chlapec byl léčen parenterální aplikací cefotaximem s amikacinem. Čtrnáct dní po propuštění (sedmý týden po narození) byl v péči dětského chirurga a pulmologa pro rozvíjející se levostrannou axilární supurativní lymfadenitidu (velikosti 3×3,5 cm), která vedla v průběhu měsíce ke spontánní perforaci a evakuaci kazeózního obsahu. Léčba byla pouze lokální. Při ambulantních kontrolách byla chlapci zjištěna progredující anemizace (erytrocyty $3,0 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 64 g/l, leukocyty $3,0 \times 10^9/l$, retikulocyty 0,006), pro kterou byl znovu hospitalizován. Byla mu podána transfúze de leukotizované ozařené erytrocytární masy a byla provedena punkce kostní dřeně. S diagnózou hypoplazie kostní dřeně s neklonální lymfoproliferací byl pacient přeložen k dalšímu vyšetření na Dětskou kliniku LF UP do Olomouce.

Z pomocných laboratorních vyšetření – **krevní obraz**: hemoglobin 102 g/l, erytrocyty $3,25 \times 10^{12}/l$, hematokrit 0,28, leukocyty $5,14 \times 10^9/l$, trombocyty $338 \times 10^9/l$, diferenční rozpočet leukocytů: segmenty 10 %, tyčinky 1 %, metamyelocyty 1 %, monocyty 5 %, lymfocyty 83 %. Při kontrole za 10 dnů se anémie prohloubila (hemoglobin 77 g/l, erytrocyty $2,36 \times 10^{12}/l$, hematokrit 0,21, leukocyty $4,90 \times 10^9/l$, trombocyty $395 \times 10^9/l$)

a vyžadovala podání další transfúze erytrocytární masy. Vyšetření **kostní dřeně** prokázalo normocelulární KD s dominující populací lymfocytů (69 %). Nález byl uzavřen jako reaktivní změny. **Imunofenotypizace buněk kostní dřeně** – kostní dřeň s převahou lymfocytárních elementů se zastoupením CD4+ a CD8+ lymfocytů. Nebyla prokázána žádná klonální (atypická) proliferace vývojových forem B a T lymfocytů. Nález byl uzavřen jako obraz reaktivních změn kostní dřeně. **Cyto-genetické vyšetření** kostní dřeně bylo bez patologických změn. **Virologické vyšetření**: PCR parvovirus B19 negativní, PCR CMV negativní, CMV Elisa (IgG, IgM) negativní, anti VCA IgM negativní, anti EBV EBNA IgG negativní. **Imunologické vyšetření**: CD3 68 % (N=58–60 %) $2,466 \times 10^9/l$ (1,07–3,52), CD4 49 % (36–50) $1,777 \times 10^9/l$ (0,66–2,63), CD8 17 % (18–25), $0,617 \times 10^9/l$ (0,33–1,32), imunoregulační index (IRI) 2,882 (1,2–6,2). IgM 0,34 g/l (0,1–0,6), IgA <0,30 g/l (0,1–0,8), IgG 3,75 g/l (1,8–9), $\alpha 1AT$ 2,09 g/l (2–3,75), IgE <1 IU/ml (0,0–30,0), CRP 3,9 mg/l. **Rtg vyšetření plic a břicha**: plicní parenchym bez infiltrace, srdce normálního tvaru a velikosti, lehké rozšíření stínu horního mediastina hyperplastickým thymem, zmožněná centrální plicní kresba, bránice hladké. Četné kalcifikace v parenchymu sleziny (obrázek 1). Sonografie břicha – játra s normální echostrukturou, žlučové cesty byly jemné,

Tabulka 1. Incidence jednotlivých forem komplikací po BCG vakcinaci v závislosti na věku dítěte v čase očkování (incidence je uváděna na 1 milion očkování). Upraveno podle 2

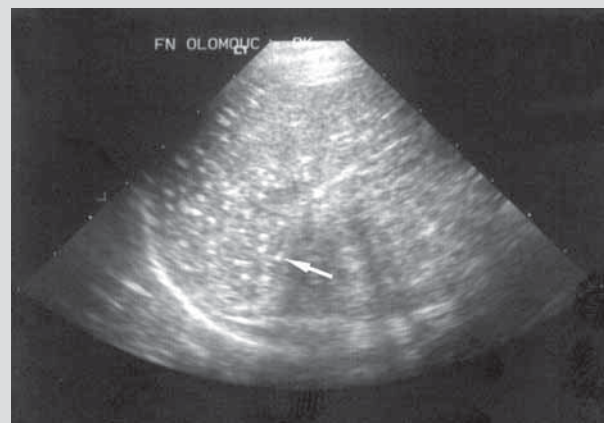
Komplikace	BCG vakcinace ve věku <1 rok	BCG vakcinace ve věku 1–20 let
Lokální podkožní absces, regionální lymfadenopatie	387	25
Muskuloskeletální léze	0,39–0,89	0,06
Mnohočetná lymfadenitida, diseminované léze	0,31–0,39	0,36
Fatální diseminované (generalizované) léze	0,19–1,56	0,06–0,72

Tabulka 2. Kalcifikace ve slezině

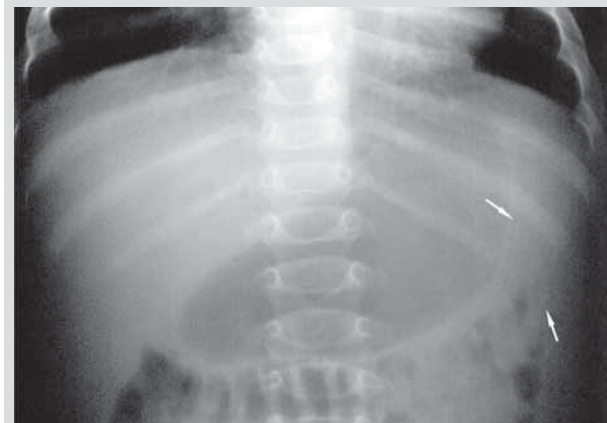
DIAGNÓZA	NÁLEZ	KOMENTÁŘ
Diseminované kalcifikace		
Tuberkulóza	Mnohočetné, difúzně rozšířené, kalcifikované depozita velikosti 2–3 mm. Časté jsou i kalcifikace v játrech.	Rezidua hematogenního rozsevu z primárního ložiska. Kalcifikace jsou vidět mnoho let. Tuberkulózní depozita přítomná i v dalších vnitřních orgánech.
Histoplazmóza	Několik cirkulárních kalcifikací, některé jsou vrstevnaté.	Anamnéza: pobyt v endemické oblasti. Současně kalcifikace v játrech a plicích.
Flebolity	Solitární kulovité kalcifikace; v průměru 3–5 mm.	Vedlejší nálezy bez klinického významu; občas ohlašují hemangiomy.
Lokalizované kalcifikace		
Mekoniová peritonitida	U novorozenců. Izolované kalcifikace kolem sleziny, větší měrou v peritoneu.	Kalcifikace je reakcí na cizí těleso (vylití se smolky do dutiny břišní).
Echinococcus	Echinokokové cysty v pozdním stadiu; ohraničené kalcifikovaným lemem.	Slezina je obvykle méně postižená než játra. Mohou být přítomny i v dalších orgánech.
Epidermoidní cysty	Prstencovité kalcifikace ve stěně cysty (20 %). Velké cysty jsou kalcifikovány pouze částečně.	Pravé cysty s epitelální vrstvou. Asymptomatické.
Kalcifikované hematomy	Masivní kalcifikace; okrouhlé nebo půlměsíčkovité v periférii sleziny.	Traumatické intrakapsulární hematomy.
Infarkty	Diskrétní kalcifikace, většinou v periférii sleziny	Zapříčiněné embolizací (endokarditida). Může dojít k sekundární infekci nebo vytvoření abscesu.
Abscesy	Okrouhlé kalcifikace, většinou umístěny periferně.	
Nekrotizující infekce	Nepravidelné okrouhlé kalcifikace	Výsledek septické embolizace.
Aneurysmata	Jasně viditelné zakulacené kalcifikace.	Po biopsii sleziny.
Venózní trombóza sleziny	Lineární kalcifikace v hilu sleziny.	Výsledek zvýšené koagulability a z rozšířené infekce (pankreatitida); tumor a postraumaticky.
Generalizovaná zvýšená sytost		
Hemochromatóza	Depozity železa v parenchymu sleziny.	Přetížení železem, mnohočetné transfúze, talasemie, Fanconiho anemie. Diagnóza: UZ, MRI.
Srpkovitá anemie	Malé, miliární kalcifikace a depozita železa	U starších dětí a dospělých. Diagnóza: UZ, CT.

žlučník beze změn. Slezina byla zvětšená (obrázek 2). Velikost ledvin byla normální, močový měchýř byl bpn. KPS ledvin se nezaplnil. Závěr: zvětšení sleziny s četnými kalcifikacemi.

Obrázek 1. UZ sleziny: mnohočetné difúzně rozložené hyperechogenity v parenchymu sleziny odpovídající kalcifikacím, velikosti asi 2–3 mm (šipka), některé jsou provázeny akustickými stíny



Obrázek 2. Prostý rentgenový snímek břicha vleže: v levém hypochondriu v krajině sleziny drobné syté stíny – kalcifikace (šipky)



Závěr

U čtyřměsíčního kojence, který ve věku 2 měsíců prodělal akutní pyelonefritidu se septickým průběhem, se postupně vyvinula hypoplazie kostní dřeně s příznaky neklotální lymfoproliferace. Virový původ dřenového útlumu nebyl prokázán. Vzhledem k tomu, že dítě ve věku šesti týdnů současně prodělal BCG lymfadenitidu s následným rozvojem hepatosplenomegalie s mnohočetnými kalcifikacemi ve slezině, bylo podrobeno imunologickému vyšetření za účelem vyloučení vrozené poruchy imunity. Byla nalezena pouze lehká forma IgG a IgM dysgamaglobulinemie. Pro těžkou progredující hypoplazii kostní dřeně byla po zvážení všech okolností doporučena léčba kortikoidy (prednison 1 mg/kg), kterou jsme vzhledem ke komplikacím po BCG kalmetizací kombinovali s podáním tuberkulostatik (INH tbl.). Zaznamenali jsme zlepšení periferní granulocytopenie, ale ke kompletní obnově myelopoézy zatím nedošlo. Přetrvává mírná splenomegalie s kalcifikacemi. Dítě zůstává i nadále v odborné péči hematologů.

Diskuze

BCG je očkovací látka, která obsahuje jako antigen proteiny živých intracelulárně aktivních bakterií. Navozuje specifickou buněčnou imunitu především prostřednictvím cytotoxických T-lymfocytů za přítomnosti buněk prezentujících antigen a pomocných lymfocytů Th1. Buněčná imunitní odpověď je po aplikaci tohoto typu antigenu dlouhodobá, někdy celoživotní, především díky imunologické paměti prostřednictvím Tm-lymfocytů (3, 8). IL-12 hraje důležitou roli při vyzrávání Th1 lymfocytů z Th prekurzorů. Nedávno byl popsán nový syndrom pojmenovaný jako „Mendelovská náchylnost k mykobakteriální infekci“ (MIM syndrom), který se u pacientů projevuje zvýšenou vnímavostí k infekcím, které jsou zapříčiněny BCG netuberkulózními myko-

bakteriemi nebo kmeny *Salmonella sp.* (11). Když intracelulární bakterie infikují makrofágy, stimulují je ke zvýšené tvorbě IL-12. Tento cytokin, vázající se k jeho receptoru (IL-12R), stimuluje T a NK buňky k produkci IFN- γ . IFN- γ stimuluje makrofágy prostřednictvím svých receptorů na jejich povrchu ke zvýšené tvorbě IL-12, TNF- α , čímž zvyšuje jejich mikrobicidní funkce (4, 6). Pacienti s defektním receptorem IL-12R **nedovedou stimulovat tvorbu IFN- γ T a NK buňkami**. U pacientů s MIM syndromem je kalmetizace často komplikována diseminovanou formou BCG choroby (4, 6).

Zvětšení sleziny s přítomností mnohočetných kalcifikací v časové návaznosti na supurativní BCG lymfadenitidu nás u našeho pacienta vedlo k závěru, že by se mohlo jednat o diseminovanou formu BCG choroby. Je známo, že zejména u imunokompromitovaných pacientů mohou být kalcifikace ve slezině kromě miliární tuberkulózy vyvolány i atypickými mykobakteriemi nebo infekcí zapříčiněnou *pneumocystis carinii* (1, 5, 12).

U našeho pacienta jsme v průběhu neklonální lymfoproliferace s rozvojem středně těžké myelosuprese pozorovali pouze lehkou

dysgamaglobulinémii ve třídě IgG a IgM. Je otázkou, zda lymfoproliferace kostní dřeně nemohla být vyvolána nepřiměřenou imunologickou reakcí po BCG očkování. Jediným průkazem by byla přímá izolace mykobakterií z chorobného ložiska a jejich typizace, což se však provádí jenom zcela výjimečně. Náš

pacient bude podroben molekulárně biologické analýze možné mutace IL-12 a receptoru IL-12. Dítě i nadále zůstává v péči odborné hematologické ordinace a podle dalšího vývoje nevylučujeme ani případné kontrolní vyšetření kostní dřeně (vyloučení dalších možností benigní lymfoproliferace).

Literatura

1. Andrews MW. Ultrasound of the spleen. *World J Surg* 2000; 24: 183–187.
2. Antaya RJ, Gardner ES, Bettencourt MS, et al. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: two cases and a review of the literature. *Pediatric Dermatology* 2001; 18: 205–209.
3. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Galén, 2005: 159–169.
4. Casanova JL. Infection disséminée idiopathique par le BCG ou les mycobactéries atypiques. *Arch Pédiatr* 1997; 4: 883–885.
5. Ebel KD. *Differential Diagnosis in Pediatric Radiology*. Thieme, Stuttgart-New York, 1999: 333.
6. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1461–1464.
7. Kopřiva F. BCG očkování a jeho komplikace. *Pediatric pro praxi* 2003; 4: 140.
8. Křepela K. Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciální diagnostika. Maxdorf Jesenius, 1995: 143–156.
9. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc* 1988; 63: 47–59.
10. Mihál V, Michálková K, Dušková M, et al. Mnohočetná axilární lymfadenopatie jako projev BCG vakcinace. *Pediatric pro praxi* 2003; 4: 137–139.
11. Mihál V. Mimosřevní salmonelové infekce. *Pediatric pro praxi* 2004; 5: 181–184.
12. Silverman FN, Kuhn JP. *Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis: An integrated imaging approach*, Mosby, 1993: 975–976.
13. Trevenen CL, Pagtakhan RD. Disseminated tuberculoid lesions following BCG vaccination. *Can Med Assoc J* 1982; 127: 502–504.
14. Vítková E, Galliová J, Krepela K, et al. Adverse reactions to BCG. *Centr Eur J Publ Hlth* 1995; 3: 138–141.