

# BCGitida kyčelního kloubu ročního dítěte

MUDr. Blanka Horová

Oddělení klinické mikrobiologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

Zánět kyčelního kloubu způsobený vakcinačním kmenem *Mycobacterium bovis*-BCG patřil v době povinného očkování novorozenců proti tuberkulóze mezi komplikace, ale komplikace málo časté. V kazuistice je popsán jeden případ onemocnění ročního dítěte zánětem, BCGitidou kyčelního kloubu. Článek zdůrazňuje úzkou spolupráci klinických lékařů s laboratorii, věnuje se přesnému a rychlému mikrobiologickému vyšetření případu a připomíná vyšetření nejenom nespecifické bakteriální flóry, ale i specifické flóry na mykobakteria.

**Klíčová slova:** *Mycobacterium bovis*-BCG, *Bacillus Calmette Guérin* (BCG), PCR, MGIT.

## BCGitis of the hip in one year old child

Infection of the hip caused by the vaccination strain *Mycobacterium bovis*-BCG in newborns in the period of mandatory vaccination against tuberculosis occurred as a complication, but rarely. The attached article focuses on the case of a one year old child with the infection BCGitis of the hip. It emphasises close cooperation of clinical doctors with laboratories, it deals with precise and quick microbiological sampling of cases and reminds us of the necessity to sample not only nonspecific bacterial flora, but also sampling of specific flora of mycobacteria.

**Key words:** *Mycobacterium bovis*-BCG, *Bacillus Calmette Guérin* (BCG), PCR, MGIT.

Pediatr. praxi 2014; 15(2): 100–102

## Úvod

Článek upozorňuje na možnou infekci kyčelního kloubu způsobenou bakteriálním kmenem *Mycobacterium bovis*-BCG původem z vakcinační látky a připomíná dobrou, otevřenou a spolehlivou spolupráci klinických lékařů s lékaři mikrobiologie.

Mikrobiologická diagnostika má velkou a nezastupitelnou úlohu v odkryvání mykobakteriálních infekcí a onemocnění. Celá diagnostika se opírá o znalosti biologie původců (mykobakterií) a promítá se při jejich průkazu, identifikaci, testech citlivosti a následné terapii.

Mykobakteria jsou acidorezistentní, extra i intracelulárně uložené tyčinky s dlouhou generační dobou růstu, která se odráží v délce kultivačního záchytu klasickou základní metodou průkazu za 3, 6, 9 týdnů od začátku bakteriologického vyšetření (1).

Z praktického hlediska dělíme mykobakteria na obligátně patogenní (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. africanum*), podmíněně patogenní (*M. avium-intracelulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi* aj.) a nepatogenní (*M. smegmatis*, *M. phlei* aj.).

Imunitní systém zdravého dospělého člověka je dobře vybaven schopností obrany proti infekcím, avšak jiná situace je u imunokompromitovaných pacientů a u jedinců (dětí), kde imunitní systém není dozrálý. Patogenetické závislosti netuberkulózních infekcí i infekcí způsobených *Mycobacterium bovis*-BCG závisí na jeho přesném určení, na lokalizaci infekce probíhající zde jako generalizovaná lymfogenní infekce a dále

na předpokládaném zdroji infekce, kterým je v prezentované kazuistice očkovací látka. Velmi záleží na způsobu infekce. V případě infekce *M. bovis*-BCG je to arteficiální inokulace s nabízející se aplikační formou a způsobem podání spolu s možnou zbytkovou virulencí očkovací látky (2). Neopominutelné jsou predispoziční faktory pacienta, a to již zmíněný nevyzrálý imunitní systém v oblasti buněčné imunity a základní nebo přidružená onemocnění (3).

Používaná vakcína proti tuberkulóze (BCG vakcína) je tvořena avirulentním *Bacillus Calmette Guérin* (BCG), atenuovaným kmenem mykobakterií bovinního typu. BCG bylo cíleně, uměle připraveno z původně virulentního kmene *Mycobacterium bovis* dlouhodobým pasážováním na mediích se žlučí a zbaveno virulence. Takto získaný kmen vykazuje genetickou stabilitu, je velmi atenuovaný a uchovává si minimální invazivní schopnost (4). Protekce po vakcinaci je dosahována u 80–90 % očkovaných.

Zde připomenou slova mikrobiologa Greenwooda, který uvádí, že protektivní účinek vakcíny proti tuberkulóze je různý podle rozdílné expozice obyvatel mykobakteriím (5).

Očkovací látka se aplikuje přísně intradermálně. Úspěšná vakcinace navodí přecitlivělost opožděného typu na tuberkulin. Po očkování je jedinec oslabený a mohou nastat nežádoucí reakce, jako přetrvávající lokální ulcerace nebo lymfadenitidy regionálních uzlin, objevily se i osteitidy různé lokalizace a vzácně i generalizace BCG.

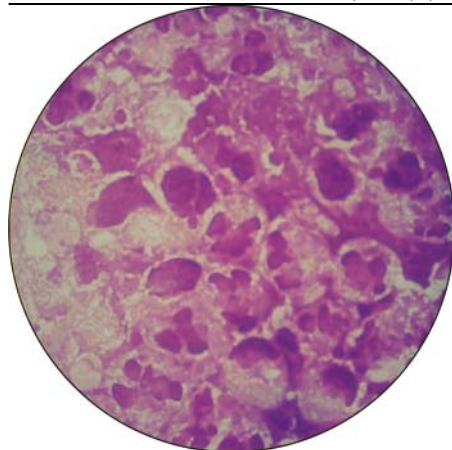
V ČR se očkovalo podle vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem č. 258/2006 do 25. 10. 2010 a od 1. 10. 2010 není primovakcinace povinná (6).

*Mycobacterium bovis* je původce tuberkulózy skotu a jiných zvířat, výjimečně člověka. Rozvoj infekce je závislý na infekční dávce, na perzistenci a množení mykobakteria a na odolnosti makroorganismu. Virulence *M. bovis* je dána lipidy v jeho bakteriální buněčné stěně tvořící cord-faktor (toxický glykolipid). Mikroskopicky není odlišitelný od humánních kmenů mykobakterií, acidorezistentní tyčinky se nacházejí díky lipofilitě ve svazcích, cordech. Jeho generační doba je 20–30 hodin, roste pomalu, je to intracelulární patogen a způsobuje pomalu nastupující infekce (7).

## Vlastní případ

Referující **mikrobiologická kazuistika** se odvíjí od onemocnění holčičky, narozené v únoru 2010. **Ve věku 14 měsíců ji postihl zánět kyčelního kloubu způsobený kmenem *Mycobacterium bovis*-BCG.** Rodinná anamnéza je negativní, porod probíhal bez komplikací, porodní hmotnost 3,43 kg, porodní délka 47 cm. Čtyři dny po narození byla **vakcinovaná proti tuberkulóze** dánskou vakcínou. Pustulka po očkování byla zhojena bez komplikací a po očkování nebyly žádné klinické problémy. Nebyly zaznamenány infekční komplikace nebo souběh onemocnění v souvislosti s očkováním.

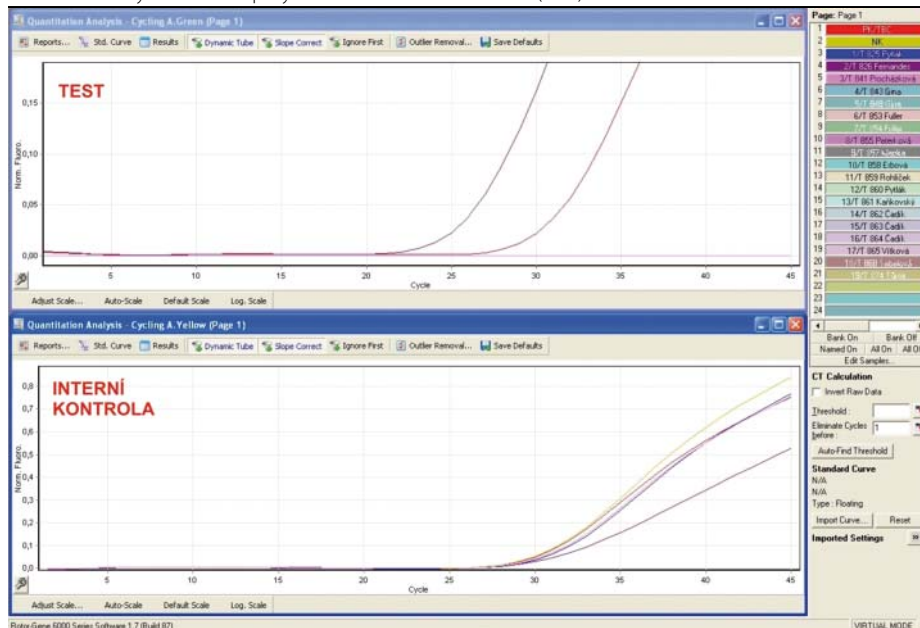
BCG vakcína (živá atenuovaná vakcína) v 1 ml obsahuje *Mycobacterium bovis attenuatum*/BCG)  $2 \times 10^6$  až  $8 \times 10^6$  CFU (živých zárodků),

**Obrázek 1.** Mikroskopie punktátu – lymfocyty

živý, oslabený kmen. Do 1 roku věku jedince se aplikuje 1 × 0,5 ml rozpuštěné vakcíny, nad 1 rok a starší 1 × 0,1 ml. Vakcína je pouze pro intradermální způsob podání, pomalou a přesnou aplikací. Subkutánní podání vakcíny může snadno způsobit významná poškození. Vakcína je kontraindikována v podání osobám s nedostatečnou buněčnou imunitou, lidem na léčbě imunosupresivy nebo na léčbě kortikoidy. Očkování se jednoznačně odkládá při akutním onemocnění, při tuberkulóze v anamnéze nebo pozitivní tuberkulinové reakci, dále u pacientů HIV pozitivních nebo při onemocnění krevní řady. Držitelem rozhodnutí o registraci je v ČR SSI Copenhagen (Dánsko).

V 5. týdnu po narození na pravidelné ortopedické kontrole kyčlí ultrazvukem byla vyslovena diagnóza „vrozené jednostranné vykloubení kyčle vlevo – III A“. Objektivně bylo omezení hybnosti kyčle bez zřetelné kontraktury, byly nasazeny Pavlíkovy třmeny na 5 měsíců s pravidelnými sonografickými kontrolami. Stav kyčle byl upraven a kontroly naplánovány ve 3, 5, 10, 15 letech.

V 10 měsících dítěte se objevily průjmy a zvracení s teplotami. Za hospitalizace byla přeléčena aminopeniciliny s úpravou stavu. Bakteriologicky vyšetřena nebyla. Za 2 měsíce poté byla popsána „viróza HCD“ a od té doby začalo dítě šetřit pravou dolní končetinu (PDK), bylo afebrilní. Vyšetřena na dětské ortopedii se závěrem „parainfekční synovialitis kyčle vpravo“ (CRP bylo 12,7, leukocyty 13 500, F/W 50/94, pro bakteriologii nebyl dostupný biologický materiál k vyšetření). Následovalo přijetí dítěte na dětskou ortopedii FN Bulovka. Dítě mělo teplotu 37,5–38,9 °C, pravá kyčel byla výrazně bolestivá, bez otoku, mírně zarudlá. Byla provedena **punkce kyčelního kloubu** na základě klinického obrazu a rtg vyšetření, punktát odebrán **na bakteriologické vyšetření** s výsledkem **negativní nespecifické aerobní i anaerobní kultivace**.

**Obrázek 2.** Vyhodnocení polymerázové řetězové reakce (PCR)

**Mikroskopicky** v punktátu barvením dle Gramma byly nalezeny **leukocyty typu jednojaderných elementů, lymfocytů** na 1+, bakterie nebyly nalezeny (obrázek 1). Současně založená kultivace byla sterilní, ster z drénu 1 den poté také sterilní.

Na základě konzultace s naším mikrobiologickým oddělením nad antibiotickou léčbou byl **punktát kyčelního kloubu dovyšetřen na specifickou bakteriální flóru** se zaměřením na mykobakterie. Mikroskopicky nebyly nalezeny acidorezistentní tyčinky – ART v barvení auramin pro fluorescenci a Ziehl-Neelson pro světelnou mikroskopii. Tentýž den byl punktát **vyšetřen molekulárně geneticky na PCR mykobakterium** komplex (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis-BCG*, *M. africanum*, *M. microti*) s výsledkem **pozitivním** (obrázek 2). Výsledek positivity byl okamžitě oznámen klinikům na ortopedické oddělení naší nemocnice.

Za 12 dní od začátku kultivace byla signalizována **pozitivita** přístroji **MGIT** (Mycobacterium Growth Indicator Tube) – **zrychlená kultivace** (obrázek 3), z pozitivně signalizující lahvičky byly mikroskopicky **prokázány acidorezistentní tyčinky – ART** (8). Následná identifikace vytvořila výsledek ***Mycobacterium bovis-BCG*** (obrázek 4). Současně jsme poslali předběžný písemný výsledek s identifikací mykobakteria na klinické pracoviště s komentářem „vyrostlý kmen *Mycobacterium bovis-BCG* zasíláme do Národní referenční laboratoře (NRL) pro mykobakteria SZÚ Praha ke confirmaci a stanovení citlivosti k antituberkulotikům“. Výsledek ověřil správnost identifikace *M. bovis-BCG* s výsledkem: citlivý ke streptomycinu (STM), etambutolu (EMB), rifampicinu (RFA), paraaminosalu (PAS), cykloserinu (CS), etionamidu (ETA), kanamycinu (KAN).

**Obrázek 3.** Automatický systém MGIT

Rezistentní je kmen *M. bovis-BCG* k INH a PZA. Následně jsme požádali NRL o kvantitativní citlivost a dovyšetření citlivosti k azitromycinu, claritromycinu a linezolidu. Za 2 měsíce poté (kmen musí vždy vyrůst na umělém kultivačním mediu) přišel výsledek MIC v mg/l: AMI 0,5, OFLOX 1,0, CLAR 0,125, RFA 0,5, CAPREONAM 0,5, AZITR 0,5 a CIP 0,5.

Kultivace klasická na půdách pro záchyt mykobakterií – LJ a Ogawa – byla po 3, 6 a 9 týdnech negativní.

Kontrole byla podrobena i očkovací látka, BCG vakcína, v SÚKL Praha, zbytková virulence nebyla zaznamenána.

Po prvním oznámení positivity mykobakteria v punktátu klinikům byla pacientka přeložena na dětské tuberkulózní oddělení do Krče, kde byla zahájena léčba antituberkulotiky a dítě pravidelně kontrolováno na ortopedii u operátora.

## Shrnutí a diskuze

V předložené kazuistice s diagnózou BCGitis kyčelního kloubu se vyšetřoval biologický materiál, punktát kyčelního kloubu, od dítěte s jednostranným vykloubením kyčle vlevo a zánětem kyčelního

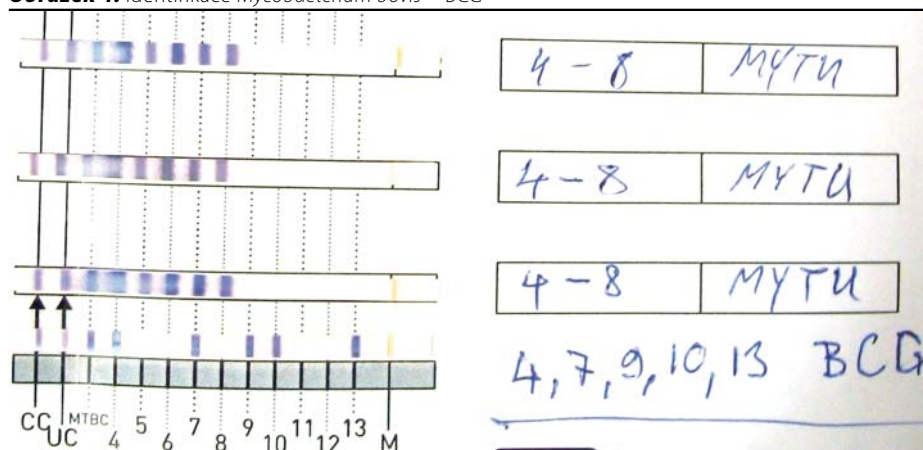
kloubu ve 14. měsíci života vpravo. Dítě bylo očkováno v porodnici dánskou BCG vakcínou. Zůstává **otázka – byla správná aplikační forma** vakcíny **přísně intradermálně, neměla použita vakcína zbytkovou virulencí**, byla doba vakcinace **v souladu s aktuálním zdravotním stavem dítěte**, byla citlivost kmene *M. bovis*-BCG k antituberkulotikům v souladu s kontrolou vakcinačního kmene ve spolupráci se SÚKL a NRL Praha?

### Závěr

Jako rutinní lékař pracující v laboratoři chci **doporučit** a požádat lékaře mikrobiologie, aby využívali **všechny dostupné metody vyšetření biologických materiálů**, hlavně neopakovatelných materiálů, aby výsledky vyšetření neprodleně hlásili klinickým pracovníkům, vedli kvalitní dialogy s ošetřujícími lékaři, aby na základě svých zkušeností a znalostí vedli kliniku ke správným odběrům biologických materiálů a výsledky vyšetření srozumitelně interpretovali a neprodleně zasílali.

V předloženém sdělení mikrobiologické diagnostiky zánětu kyčelního kloubu roční holčičky by bez konzultace, úzké spolupráce a vzájemné důvěry klinik – mikrobiolog diagnóza nebyla stanovena včas a cílená léčba byla započata velmi pozdě.

**Obrázek 4.** Identifikace *Mycobacterium bovis* – BCG



### Literatura

1. Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí – kolektiv autorů (Havelková a kol.).
2. Kalina P, Karešková J, Kubín M, Polanecký V. Diagnostika, klinický obraz a léčba mykobakterií. Stud. Pneumol. Phtiseol. 2006; 66: 184–192.
3. Havlíčková K, Snopková S, Husa P, a kol. Diseminovaná infekce *Mycobacterium avium* u pacienta s nově zjištěnou HIV infekcí. Klinická Mikrobiologie a Infekční Lékařství 2011; 3: 92–95.
4. BCG Vaccine SSI. 12, 2009.
5. Greenwood D. Lékařská mikrobiologie. Praha: Grada, 1999.
6. Petráš M, Domorázková E. Manuál očkování. Praha: Tango, 1998.

7. Votava M, a kol. Lékařská mikrobiologie – vyšetřovací metody. Brno: Neptun, 2010.

8. BD BBL MGIT. Příbalový leták soupravy, verze 06. 2011.

Článek doručen redakci: 5. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2013

**MUDr. Blanka Horová**

Oddělení klinické mikrobiologie  
Nemocnice Na Bulovce, Praha  
blanka.horova@bulovka.cz