Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 3(83), p. 128–132.

Šlaunikaulio osteomielitas, sukeltas *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vakcinos

Monika Kapitančukė[1]
Elena Sučilienė[1, 2]
Inga Ivaškevičienė[1, 2]
Šarūnas Bernotas[3]

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika*

Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: kapitancuke.m@gmail.com

[2]*Vaikų ligoninės, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo, Pediatrijos centro Vaikų infekcinių ligų skyrius*

Centre of Paediatrics, Department of Infectious Disease, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital, Santaros Klinikos

[3]*Vaikų ligoninės, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo, Vaikų chirurgijos, ortopedijos ir traumatologijos centro Vaikų ortopedijos ir traumatologijos skyrius*

Centre of Children's Surgery, Orthopaedic and Traumatology, Department of Orthopaedics and Traumatology, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital, Santaros Klinikos

Santrauka

Darbo tikslas. Tuberkuliozė iki šiol išlieka aktuali problema Lietuvoje. Visi naujagimiai mūsų šalyje yra skiepijami *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vakcina, kuri skirta apsaugoti kūdikius ir mažamečius vaikus nuo itin sunkių formų tuberkuliozės. Kiekvienais metais paskiepijama per 97 % visų gimusiųjų. Nepageidaujamos reakcijos į šį skiepą yra labai retos, dažniausia iš jų – kairės pažasties limfadenitas. BCG osteomielitas yra ypač reta šalutinė reakcija. Pristatome antrą per 20 metų BCG osteomielito atvejį Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų ligoninėje.

Klinikinis atvejis. Į Vaikų traumatologijos priėmimo skyrių dėl nesunkios dešinės kojos traumos atvyko 10 mėnesių mergaitė. Iki tol ji augo sveika. Antrą gyvenimo parą paskiepyta BCG vakcina.

Stacionare pacientei diagnozuotas įgimtas dešinio klubo sąnario išnirimas, kuris buvo gydytas chirurginiu būdu. Pooperaciniuose vaizdiniuose tyrimuose išryškėjo neaiškios kilmės dešinio šlaunikaulio kaklo destrukcija. Įtartas lėtinis osteomielitas, skirtas antibakterinis gydymas, tačiau pagerėjimo nebuvo. Diagnozei patikslinti atlikta biopsija. Biopsinės medžiagos bakteriologiniame tyrime mikroskopiškai rasta rūgščiai atsparių bakterijų. Molekuliniais genetiniais tyrimais identifikuotas *Mycobacterium tuberculosis complex*, jautrus rifampicinui, ir patvirtintas *Mycobacterium bovis* BCG štamas, atsparus pirazinamidui ir izoniazidui. Nustatyta klinikinė diagnozė: dešinio šlaunikaulio proksimalinės dalies BCG etiologijos osteomielitas, dešinio klubo sąnario išnirimas. Mergaitei skirtas gydymas nuo tuberkuliozės.

Išvados. BCG osteomielitas – tai povakcininė komplikacija, kurią reikėtų įtarti vaikams, skiepytiems BCG vakcina, ir esant neaiškios kilmės lėtinio osteomielito požymių. Tiriamosios medžiagos pasėlis ir polimerazės grandininė reakcija patvirtina diagnozę, o laiku pradėtas gydymas nuo tuberkuliozės lemia gerus rezultatus. Ši nepageidaujama povakcininė reakcija yra labai reta ne tik mūsų šalyje, bet ir visame pasaulyje. Dėl itin nepalankios tuberkuliozės epidemiologinės situacijos Lietuvoje, būtina tęsti visuotinį naujagimių skiepijimą BCG vakcina.

Reikšminiai žodžiai: BCG vakcina, lėtinis osteomielitas, nepageidaujama reakcija, gydymas nuo tuberkuliozės, vaikas.

ĮŽANGA

Pagal Lietuvos nacionalinę imunoprofilaktikos programą visi naujagimiai pirmomis gyvenimo paromis yra skiepijami *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vakcina. Šiuo skiepu siekiama apsaugoti vaikus nuo itin sunkių formų tuberkuliozės (TB) – TB meningito ir miliarinės TB. Nors daugelis Europos šalių visuotinio BCG vakcinavimo atsisakė, Lietuvoje to padaryti neįma-

noma dėl sudėtingos epidemiologinės situacijos – sergamumas tuberkulioze mūsų šalyje yra vienas didžiausių Europoje ir 2016 m. siekė 49,9 atvejo 100 000 gyventojų [1, 2].

Lietuvoje kasmet BCG vakcina paskiepijama daugiau kaip 97 % visų gimusiųjų. Nepageidaujamos povakcininės reakcijos yra itin retos, registruojama apie 0,001 % iš visų paskiepytųjų, dažniausiai – kairės pažasties limfadenitas [1]. BCG osteomielitas yra ypač reta komplikacija ne tik Lietuvoje, bet ir visame pasaulyje. Literatūros duomenimis, paplitimas yra 1 iš 80 000 ar 1 iš 100 000 vakcinuotų recipientų [3–5].

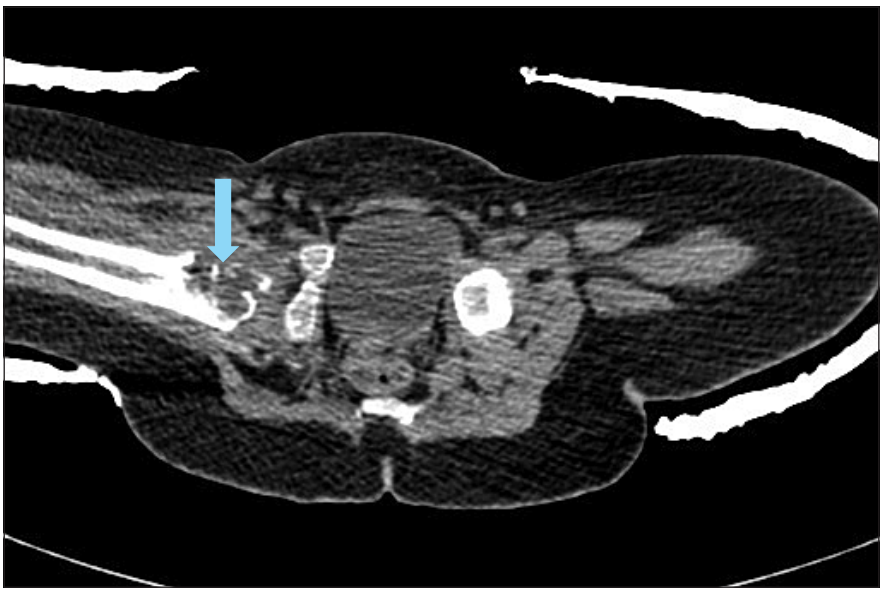
Pristatome antrą per 20 metų BCG osteomielito atvejį Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų ligoninėje (toliau – VUL SK Vaikų ligoninė).

KLINIKINIS ATVEJIS

Dešimties mėnesių mergaitė patyrė nesunkią dešinės kojos traumą ir atvyko į VUL SK Vaikų traumatologijos priėmimo skyrių.

Iki traumos pacientės psichomotorinė raida atitiko amžiaus normas, karščiavimo, persirgtų infekcinių ar lėtinių ligų tėvai nenurodė. Antrą gyvenimo parą pagal nacionalinį profilaktinių skiepijimų kalendorių mergaitė paskiepyta bulgariška BCG vakcina, šalutinių povakcininių reakcijų nebuvo.

Traumatologijos priėmimo skyriuje būklė atvykus patenkinama. Temperatūra normali. Kardiopulmoninė sistema – be ypatumų. Objektyviai nustatyta trumpesnė dešinė koja, teigiamas *Galleazi* testas. Atlikta dubens ir kojų rentgenograma, vaizduose lūžių nerasta, tačiau buvo matomas įgimtas dešinio klubo sąnario išnirimas. Tolesniam gydymui – adduktomijai (pritraukiamųjų raumenų sausgyslės pailginimas) ir dešinio klubo sąnario uždarai repozicijai – rekomenduota planine tvarka atvykti į Vaikų ortopedijos skyrių. Stacionare atlikus bendrąjį kraujo tyrimą nustatyta leukocitozė (15×10^9/l) ir padidėjęs ENG (33 mm/h), CRB kiekis buvo normalus. Pacientė pakartotinai po mėnesio hospitalizuota chirurginio gydymo tikslu. Kraujyje išliko neaiškios kilmės uždegimo žymenų, tačiau bendra mergaitės būklė buvo gera, skirtas operacinis gydymas. Pooperaciniam įvertinimui atlikta kontrolinė dubens KT, kurioje išryškėjo dešinio šlaunikaulio kaklo patologinis lūžis, jo kilmė buvo neaiški (1 pav.). Vertinant atliktus tyrimus, įtartas lėtinis osteomielitas. Pradėtas

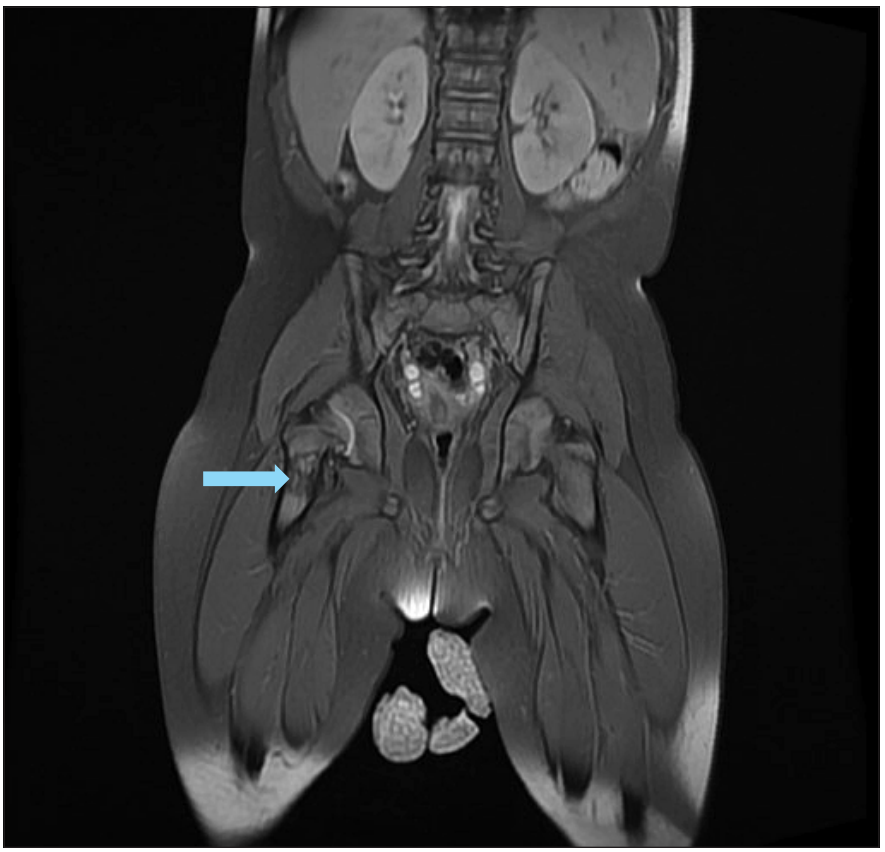


1 pav. **Dubenkaulio KT: dešinio šlaunikaulio kaklo deformacija, fragmentacija, kaulinė destrukcija, neaiškios kilmės patologinis lūžis**
Fig 1. **CT scan of the pelvis: deformation, fragmentation of the right femoral neck, bone destruction, pathologic fracture without a known cause**

intraveninis antibakterinis gydymas cefuroksimu. Diagnozei patikslinti atlikta MRT, kuri parodė dešinio šlaunikaulio kaklo destrukciją su kontrastinės medžiagos kaupimu, vaizdas panašus į lėtinio osteomielito ar onkologinio proceso (2 pav.). Po dvi savaites trukusio antibakterinio gydymo pagerėjimo nebuvo. Pacientė konsultuota vaikų ftiziatro dėl neaiškios kilmės lėtinio osteomielito. Rekomenduota papildomai ištirti dėl TB. Diagnozei patikslinti atlikta dešinio šlaunikaulio kaklo biopsija. Per procedūrą gauta daug gelsvų pūlių, tačiau pūlių pasėlyje įprastų patogeninių bakterijų neišaugo. Histologiniame preparate buvo matomas riebalinis audinys su židinine fibroze bei limfohistiocitine infiltracija. Šlaunikaulio kaklo histologinėje



2 pav. **Dubenkaulio MRT: dešinio šlaunikaulio kaklo destrukcija su periosto reakcija ir kontrastinės medžiagos kaupimu minkštuosiuose audiniuose**
Fig. 2. **MRI scan of the pelvis: destruction of the right femoral neck with periosteal reaction and contrast agent accumulation in soft tissues**



3 pav. **Dubenkaulio MRT: dešinio šlaunikaulio kaklo rekonstrukcija**
Fig 3. **MRI scan of the pelvis: reconstruction of the right femoral neck**

medžiagoje mikroskopiškai rasta rūgščiai atsparių bakterijų (RAB). Molekuliniu genetiniu metodu (GeneXpert MTB/RIF) identifikuotas *Mycobacterium tuberculosis complex*, jautrus rifampicinui. Iš skystosios terpės išaugo mikroorganizmų kultūros, patvirtintas *Mycobacterium bovis* BCG štamas, atsparus izoniazidui ir pirazinamidui. Kvantiferono (QFT) testas buvo neigiamas. Krūtinės ląstos rentgenograma – be židininių infiltracinių pokyčių. Tuberkulino mėginys neatliktas. Nustatyta galutinė klinikinė diagnozė: dešinio šlaunikaulio proksimalinės dalies BCG etiologijos osteomielitas; dešinio klubo sąnario išnirimas.

Pradėtas trijų savaičių trukmės gydymas nuo tuberkuliozės amikacinu (Am)/rifampicinu (R)/izoniazidu (H)/etambutoliu (E)/moksifloksacinu (Mox). Pacientė tirta dėl galimo imunodeficito. Atlikti tyrimai, atspindintys ląstelinį (limfocitų skaičius, CD3+ (T-limfocitai), CD3+CD4+ (T helperiai/induktoriai), CD3+CD8+ (T citotoksiniai/supresiniai), CD16/CD56+ (natūralūs kileriai), CD19+ (B limfocitai), CD3+CD4+CD45RA (naivūs T helperiai), CD3+CD4+CD45RO (atminties T helperiai), CD3+CD8+CD45RA (naivūs T citotoksiniai), CD3+CD8+CD45RO (atminties T citotoksiniai), NBT (tetrazolio nitromėlynojo redukcijos mėginys, kuriuo vertinamas granulocitų metabolinis aktyvumas fagocitozės metu)) bei humoralinį (IgA, IgM, IgE ir IgG) imunitetą, ieškota ŽIV antikūnų, tačiau duomenų, leidžiančių įtarti imunodeficitą, negauta. Chemoterapinis gydymas tęstas 2 mėnesius Am/R/H/E, o gavus atsparumo H rezultatus, padidinta H dozė ir toliau 9 mėnesius tęsta H/R/E.

Dešinio klubo displazijos chirurginis gydymas buvo atidėtas. Praėjus 8 mėn. nuo gydymo pradžios, dešinio šlaunikaulio kaklo biopsijos rando vietoje susiformavo fistulė. Vaizdiniais tyrimais poodyje ir kaule nustatytas šaltasis abscesas. Fistulė ir abscesas pašalinti chirurginiu būdu, operacijos komplikacijų nebuvo. Patologinėje medžiagoje RAB nerasta, pasėlyje *Mycobacterium tuberculosis* nebeišaugo.

Iš viso pacientei vaistai nuo tuberkuliozės skirti 12 mėnesių. Gydymą mergaitė toleravo gerai. Terapijos pabaigoje atliktame MRT konstatuota BCG osteomielito remisija (3 pav.). Per visą gydymo laikotarpį mergaitė buvo aktyvi, tik retkarčiais pašlubuodavo ir nenorėdavo remtis dešine koja, tačiau raida neatsiliko, vaikščioti be pagalbos pradėjo vienerių metų.

Šiuo metu pacientė yra trejų metų. Psichomotorinė raida atitinka amžiaus normas. Vaikšto nešlubuodama, dešinės kojos judesiai per klubo sąnarį laisvi. Kontrolinėje rentgenogramoje kaulo destrukcijos požymių, periosto reakcijos nematyti. Dešinio klubo centracija gera, kiek nuožulnesnis stogelis. Chirurginis gydymas artimiausiu metu neplanuojamas, pacientę numatoma kviesti apžiūrai kas 6 mėnesius.

DISKUSIJOS

BCG vakcina – tai gyva susilpninta *Mycobacterium bovis* padermė, pirmą kartą žmonėms skiepyti panaudota 1921 metais [6]. Šiuo metu vakcinacijai yra naudojami įvairūs štamai, kurie skiriasi savo genetinėmis, biocheminėmis savybėmis bei gyvų bakterijų skaičiumi. Pasaulyje dažniausiai naudojami štamai vakcinoms: braziliškas (Moreau/Rio de Janeiro), daniškas (Copenhagen – 1331), japoniškas (Tokyo – 172-1), rusiškas (Moscow – 368) ir bulgariškas (Sofia – SL222) [7]. Šiuo metu Lietuvoje naujagimiai antrą trečią gyvenimo parą yra skiepijami japoniška BCG vakcina. Ji patikimai apsaugo vaikus nuo tokių sunkių formų tuberkuliozės kaip meningitas ar miliarinė TB [3, 8]. Atlikta metaanalizė, kurioje buvo apskaičiuota, kad vien 2002 m. įskiepyta 100,5 mln. BCG vakcinos dozių, kurios užkirto kelią beveik 30 000 TB meningito bei 11 500 miliarinės TB atvejų vaikams iki 5 metų įvairiose pasaulio šalyse [9].

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2015 m. Europos regione registruota apie 323 000 naujų TB atvejų ir 32 000 mirčių nuo TB [10]. Iš viso pasaulyje kasmet paskiepijama apie 100 mln. vaikų [11]. Įvairios šalys naudoja skirtingas BCG vakcinacijos schemas (nuo visuotinio naujagimių skiepijimo iki didelės rizikos grupių selektyvios vakcinacijos), kurios ilgainiui keitėsi atsižvelgiant į TB paplitimą, ŽIV infekuotumą bei sveikatos apsaugos politiką [2].

Mūsų šalis pagal TB paplitimą Europoje priklauso didelio sergamumo grupei, TB dažnis 2016 m. siekė 49,9 atvejo 100 000 gyventojų [1, 10]. Taigi, esant tokiai epidemiologinei situacijai, būtina naujagimius visuotinai skiepyti BCG vakcina. Lietuvoje vaikai pradėti vakcinuoti BCG nuo 1962 metų [12]. Skiepijimo mastai yra labai geri, kasmet viršija 97 %. Skaičiuojama, kad 2016 m. paskiepyta beveik 30 000 naujagimių, tačiau šalutinių reakcijų pasitaikė labai retai (apie 0,001 %) [1]. BCG osteomielitas yra itin reta komplikacija, VUL SK Vaikų ligoninėje tokia diagnozė yra nustatyta tik 2 kartus per 20 metų. Duomenų apie bendrą šios komplikacijos paplitimą

mo dažnį Lietuvoje nėra. Taivane TB paplitimas didesnis nei mūsų šalyje – 70 atvejų 100 000 gyventojų kasmet, todėl pagal nacionalinę skiepų programą naujagimiai visuotinai skiepijami nuo 1965 metų. Vakcinavimo mastai taip pat labai dideli, siekia 97 %, o BCG osteomielitas/osteitas pasitaiko labai retai: per 23 metus nustatyti 38 atvejai [13, 14]. Literatūros duomenimis, bendras paplitimas yra 1 iš 80 000 ar 1 iš 100 000 vakcinuotų recipientų [3–5]. Dėl mažo šios komplikacijos paplitimo mokslinėje literatūroje yra pateikiami tik pavieniai klinikinių atvejų aprašymai.

Nepageidaujamos reakcijos į vakciną yra siejamos su BCG doze, vakcinacijos metodu, injekcijos atlikimo technika ir imunine recipiento sistema [15]. Didesnę riziką sisteminėms komplikacijoms išsivystyti turi vaikai, kuriems diagnozuotas imunodeficitas, imunosupresijos būklės ar ŽIV infekuoti asmenys [6].

Mokslinėje literatūroje aprašomi įvairūs genetiniai tyrimai siekiant identifikuoti genus, lemiančius BCG osteomielito išsivystymą. Nustatyta, kad šią komplikaciją gali lemti gama interferono receptoriaus 1 (IFN- R1) ar interleukino 12 (IL-12) specifiniai defektai [16, 17]. Dauguma išanalizuotų klinikinių BCG osteomielito atvejų pasitaiko vaikams, neturintiems ląstelinio ir humoralinio imuniteto sutrikimų, tačiau nepateikiama duomenų, ar šiems pacientams buvo atlikti genetiniai tyrimai [4, 15, 18, 19]. Todėl nėra tiksliai aišku, kokios yra šios komplikacijos išsivystymo sveikiems vaikams priežastys. Mūsų pacientei ištirti genų mutacijų nebuvo galimybių.

BCG osteomielitas dažniausiai (apie 80 %) pažeidžia ilgųjų kaulų epifizes ar metafizes. Periferiniai kaulai įtraukiami dažniau nei ašinis skeletas [3, 15]. Pagrindinis plitimo kelias hematogeninis, taip pat literatūroje minimas vietinis bei limfinis plitimas [3, 16]. Pirmieji simptomai dažniausiai pasireiškia per pirmus 6–9 mėnesius po įskiepijimo, tačiau kartais gali išsivystyti ir per 3–26 mėnesius [3, 5, 15].

BCG osteomielito simptomai nėra specifiniai [3]. Mokslinėje literatūroje aprašomas retrospektyvusis tyrimas, į kurį buvo įtraukti BCG osteomielitu sirgę 38 vaikai, iš jų 66 % susiformavo darinys, 58 % jautė skausmą, 50 % šlubavo, 37 % buvo paraudimas ir 18 % buvo juntamas karštis pažeistoje vietoje [13]. Klinikinių atvejų aprašymuose minimi ir kiti skundai – subfebrilus ar naktinis karščiavimas [5, 15]. Beveik visais atvejais pažymima, kad bendra vaiko būklė gera [3–5, 19, 20]. Mūsų pacientės bendra būklė, kaip ir aprašoma literatūroje, buvo patenkinama, tik gydymo metu protarpiais pašlubuodavo.

Ankstyva BCG osteomielito diagnostika yra sudėtinga dėl reto paplitimo, gerybinės ligos pradžios, lėto progresavimo ir praėjusio pakankamai ilgo laikotarpio po vakcinacijos [5, 20]. Pirminis ištyrimas dažnai neduoda tikslių rezultatų. Būdingas saikingas uždegiminių rodiklių padidėjimas kraujo tyrimuose (leukocitų, ENG ir CRB). Radiologiniai pokyčiai nėra specifiški. Atliktoje studijoje, į kurią įtraukti 4 pacientai, sergantys BCG osteomielitu (amžius 11–24 mėnesiai), pagrindiniai radiologiniai požymiai buvo kaulo ir jo žievės destrukcija su periosto reakcija [3]. Povakcininio osteomielito diagnozę patvirtina biopsinės medžiagos ištyrimas: RAB aptikimas klinikiniuose mėginiuose, mikrobakteriologiniai bei molekuliniai tyrimai [5, 21]. PGR metodas leidžia tiksliai nustatyti BCG vakcinos padermę [21]. Japonijoje buvo atlikta 8 vaikų, kuriems diagnozuotas BCG osteomielitas, retrospektyvioji analizė. Tuberkulino mėginys atliktas 7 vaikams ir visiems buvo teigiamas, o QFT testas visiems 7 pacientams buvo neigiamas [22]. Mūsų aprašytu klinikiniu atveju BCG osteomielitą leido įtarti pacientės amžius, uždegiminį procesą rodė leukocitozė ir padidėjęs ENG. KT ir MRT vaizduose buvo matomi destrukciniai kaulo pokyčiai su periosto reakcija, diagnozę patvirtino biopsinės medžiagos bakteriologinis bei molekulinis tyrimas. QFT testas buvo neigiamas, tuberkulino mėginys neatliktas.

BCG osteomielitą reikia atskirti nuo tokių infekcinių ligų kaip sifilis, tuberkuliozė, piogeninis ar grybų sukeltas osteomielitas bei gerybinio ar piktybinio onkologinio proceso [5]. Infekciniam osteomielitui būdingi ryškesni uždegiminiai pokyčiai: karščiavimas, kaulo skausmas ir skausmo vietos lokalizavimas, pažeidimo vietos paraudimas, patinimas, pažeistos vietos saugojimas, sutrikusi judėjimo funkcija, sunkesnio svorio netoleravimas [23]. Skirtingai nuo BCG osteomielito, infekciniam būdinga bloga bendra vaiko savijauta [15, 24]. Dažniausia pažeidimo vieta yra galūnių ilgųjų kaulų epifizės [23, 24].

Nėra tiksliai žinomas optimalus šios komplikacijos gydymo laikas ir vaistų schemos. Atlikta sisteminė apžvalga, kurioje iš viso išanalizuoti 261 paciento, sirgusio BCG osteomielitu, duomenys. Nustatyta, kad gydymą dažniausiai sudaro 2 mėnesių intensyvi fazė, po jos – gydymo tęsimo fazė, kuri trunka nuo 6 iki 24 mėnesių. Vaistų derinius sudaro H, R ir trečias papildomas vaistas nuo tuberkuliozės, skirtingų autorių duomenimis – streptomicinas (S), pirazinamidas (Z) ar etambutolis (E) [25]. Tačiau dauguma literatūros šaltinių nurodo, kad Z yra neefektyvus BCG osteomielitui gydyti, nes visos *M. bovis* padermės yra jam atsparios [4, 15, 20]. Taip pat yra duomenų, kad netikslinga skirti ir E [15]. Kiti šaltiniai siūlo dar kitokias gydymo schemas [5]. Chirurginis BCG osteomielito gydymas vertinamas prieštaringai [3, 20]. Mūsų pacientė 12 mėnesių buvo gydyta vaistais nuo TB: Am/R/H/E/Mox 3 sav., Am/R/H/E 2 mėn., didelėmis H dozėmis ir E/R 9 mėn.

Analizuojant klinikinių atvejų aprašymus darytina išvada, kad dažniausiai BCG osteomielito prognozė yra gera, gaunama klinikinė ir radiologinė remisija, pasveikstama be komplikacijų [4, 6, 10, 16]. Visgi Japonijoje atlikto tyrimo, į kurį buvo įtraukti 8 pacientai, duomenys rodo, kad prognozė nebuvo labai palanki: 71,4 % vaikų po BCG osteomielito išsivystė sąnarinės kontraktūros, 42,9 % vaikų augimas buvo sutrikdytas [22]. Sisteminėje apžvalgoje, į kurią buvo įtraukta 261 vaikas, kuriems diagnozuotas BCG osteomielitas, nurodoma, kad 2 % pacientų liga atsinaujino [25].

BCG osteomielitu sergančių vaikų priežiūros trukmė ar kartotinių tyrimų laikas literatūroje nėra tiksliai apibrėžti. Remiantis skirtingais klinikiniais atvejais, pacientai buvo prižiūrimi 11, 12 ar 24 mėnesius po baigto gydymo nuo tuberkuliozės [3, 4, 20].

Mūsų aprašyta mergaitė gydymą toleravo patenkinamai, pradėjo savarankiškai vaikščioti vienerių metų amžiaus. Šiuo metu ji yra trejų metų, jaučiasi gerai. Radiologiniuose vaizduose patologinių kaulo pokyčių nebėra.

IŠVADOS

BCG osteomielitas – tai povakcininė komplikacija, kurią reikėtų įtarti vaikams, skiepytiems BCG vakcina ir turintiems neaiškios kilmės lėtinio osteomielito požymių. Tiriamosios medžiagos pasėlis ir PGR metodas patvirtina diagnozę, o laiku pradėtas gydymas nuo tuberkuliozės lemia gerus rezultatus. Ši nepageidaujama povakcininė reakcija yra labai reta ne tik mūsų šalyje, bet ir visame pasaulyje. Dėl itin nepalankios TB epidemiologinės situacijos Lietuvoje būtina tęsti visuotinį naujagimių skiepijimą BCG vakcina. ◆

Gauta: 2019 07 05
Priimta spaudai: 2019 09 27

Summary

FEMUR OSTEOMYELITIS FOLLOWING *BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN* (BCG) VACCINATION

Monika Kapitančukė, Elena Sučilienė, Inga Ivaškevičienė, Šarūnas Bernotas

Background. Tuberculosis is still relevant problem in Lithuania. *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccine is used for all newborns in our country to prevent severe forms of tuberculosis. The annual BCG vaccination coverage is above 97%. Adverse events to this vaccine are very rare. The most common registered reaction is left armpit lymphadenitis. Osteomyelitis after BCG vaccination is extremely rare complication. We present the second case of BCG osteomyelitis at Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos during the last 20 years.

Case report. 10-month-old girl presented to Children's emergency department due to right leg trauma. She was previously healthy, received BCG vaccine on a second day of life.

Imaging tests revealed congenital right hip dislocation, therefore surgical treatment was performed. Control investigation showed destruction of the right femoral neck. Chronic osteomyelitis was suspected. Antimicrobial therapy was not effective, accordingly biopsy was performed. Acid-Fast Bacilli were identified from the biopsy material. Molecular genetic testing was positive for *Mycobacterium tuberculosis complex*, susceptible to rifampicin and confirmed *Mycobacterium bovis* BCG strain, resistant to isoniazid and pyrazinamide. The final diagnosis was BCG osteomyelitis of the proximal femoral neck, congenital right hip dislocation. Treatment with anti-tuberculosis drugs was started.

Conclusions. BCG osteomyelitis diagnosis should be considered for the patient vaccinated with BCG and having unexplained chronic osteomyelitis symptoms. Early specific treatment is the key element for a better outcome. This adverse reaction is very rare in our country and in the world. It is very important to continue vaccinate newborns in Lithuania due to unfavourable tuberculosis epidemiological situation.

Keywords: BCG vaccine, chronic osteomyelitis, adverse reaction, antituberculosis treatment, child.

LITERATŪRA

1. Čaplinskas S. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2016 m. apžvalga. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. 2017 m. Internetinė prieiga: http://www.ulac.lt
2. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. PLoS Med 2011; 8(3): e1001012.
3. Gharehdaghi M, Hassani M, Ghodsi E, Khooei A, Moayedpour A. Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis. Arch Bone Jt Surg 2015; 3(4): 291–5.
4. Al-Jassir FF, Aldeeri RA, Alsiddiky A-MM, Zamzam MM. Osteomyelitis following Bacille Calmette-Guerin vaccination. Saudi Med J 2012; 33(1): 87–90.
5. Chan P, Ng BKW, Wong C. Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis of the proximal femur. Hong Kong Med J 2010; 16: 223–6.
6. Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, Riddell A, Prendergast AJ. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. Vaccine 2015; 33(41): 5470–4.
7. Cernushi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. Bacillus Calmette-Guerin vaccine: a global assessment of demand and supply balance. Vaccine 2018; 36(4): 498–506.
8. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. Clin Infect Dis 2010; 50(3): S184–94.
9. Trunz BB, Fine PE, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis world-wide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet 2006; 367: 1173–80.
10. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017; 1–150. Internetinė prieiga: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/334703/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-europe-2017.pdf
11. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. J Pediatr (Rio J) 2006; 82(Suppl 3): S45–54.
12. Sučilienė E, Valiulis A. Įvairiomis BCG vakcinomis skiepytų naujagimių ir 3 mėnesių kūdikių jautrumo tuberkulinui ir vietinės povakcininės žymės ypatybės praėjus 3 mėnesiams po skiepijimo. Medicinos teorija ir praktika 2009; 15(1): 39–44.
13. Chiu NC, Lin MC, Lin WL, Wang SY, Chi H, Huang LM, et al. *Mycobacterium bovis* BCG-associated osteomyelitis/osteitis, Taiwan. Emerg Infect Dis 2015; 21(3): 539.
14. Jou R, Huang WL, Su WJ. Tokyo-172 BCG vaccination complications, Taiwan. Emerg Infect Dis 2009; 15(9): 1525–6.
15. Alzomor O, Bukhari E, Alfeerh A. Unusual presentation of Bacille Calmette-Guérin (BCG) osteomyelitis in immunocompetent Saudi child: a case report. Int Multispec J Health 2016; 2(4): 17–21.
16. Khan S, Stimec J, Kitai I. Nonresponding osteomyelitis in a two-year-old boy. CMAJ 2015; 187(12): 901–4.
17. Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Takada H, Ahmed S, Obinata K, et al. Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon- receptor 1 deficiency as a predominant type. J Infect Dis 2002; 185(5): 706–9.
18. Perumal AKK, Singh D. Extensive osteomyelitis of humerus following Bacille Calmette-Guérin vaccination. Int J Med Sci Public Health 2013; 2: 465–7.
19. Selvestravičius R, Sučilienė E, Saniukas K, Bobelytė O, Usonis V. Sternal osteomyelitis after Bacillus Calmette-Guérin vaccination. Pediatr Rep 2016; 8(3): 6626.
20. Khotaei GT, Sedighipour L, Fattahi F, Pourpak Z. Osteomyelitis as a late complication of Bacille Calmette-Guérin vaccination. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 169–72.
21. Al-Azri MS, Manarang J, Al-Mufargi Y. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced tuberculous hip osteomyelitis in an infant. Sultan Qaboos University Med J 2017; 17(3): e358–62.
22. Morikawa Y, Horikoshi Y, Shoji T, Isogai M, Morino S, Hirotaki S. Long-term prognosis in vaccine associated BCG osteomyelitis. Conference: IDWeek 2013 Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Internetinė prieiga: https://www.researchgate.net/publication/267882292_Long-term_prognosis_in_vaccine_associated_BCG_osteomyelitis
23. Kalyouseff S. Pediatric osteomyelitis clinical presentation. Medscape medical news. Internetinė prieiga: https://emedicine.medscape.com/article/967095-clinical. Updated: May 2, 2016.
24. Ganescu O, Anderson M. Osteomyelitis. Last published 2019. Internetinė prieiga: https://rarediseases.org/rare-diseases/osteomyelitis/
25. Khan S, Kitai I. Optimal treatment of BCG osteomyelitis: a review. Open Forum Infect Dis 2014; 1(Suppl 1): S455–6.