

گزارش یک مورد عفونت منتشر BCG در بیمار مبتلا به نقص ایمنی توام شدید (SCID) با علائم استخوانی

دکتر مهناز صادقی شبستری*، دکتر حمیده حسین پور فیضی**

نویسنده‌ی مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز drsadeghim2004@yahoo.com

دریافت: ۸۴/۱/۸ پذیرش: ۸۵/۵/۲۳

چکیده

واکنش‌های جانبی به دنبال تزریق واکسن BCG (باسیل کالمت گرین) نادر بوده و یا به صورت لنفادنیت یا اوستیت بروز می‌نماید. یکی از عوارض بسیار نادر این واکسن، عفونت منتشر مایکوباکتریایی است که اغلب در کودکان دچار نقص سیستم ایمنی اتفاق می‌افتد. در این مقاله یک مورد از عفونت منتشر BCG در شیرخوار ۴ ماهه‌ای گزارش می‌شود که دچار نقص ایمنی توام شدید (SCID) بود. در رادیوگرافی، ضایعات اوستئولیتیک متعدد در اندام‌ها و جمجمه؛ در سونوگرافی شکم، ندول‌های متعدد در کبد و طحال؛ در رادیوگرافی سینه، کدورت‌های منتشر بینابینی و در کشت ترشحات معده از نظر مایکوباکتریوم بویس مثبت گزارش گردید.

واژگان کلیدی: عفونت منتشر BCG، نقص ایمنی توام شدید (SCID)، ضایعات اوستئولیتیک، مایکوباکتریوم بویس

مقدمه

واکسن BCG (Bacillus Calmette-Guerin) حاوی باسیل گاوی زنده‌ی ضعیف شده‌ی مایکوباکتریوم بویس است که با تحریک سیستم ایمنی به منظور پیشگیری از سل در سطح جهانی تجویز می‌شود (۱). واکنش‌های جانبی به دنبال تزریق این واکسن نادر است (بین صفر تا ۲۳/۸ درصد). شایع‌ترین عارضه، لنفادنیت (۰/۹ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ کودک واکسینه شده) و پس از آن اوستیت (۰/۳۹ الی ۰/۶۶ مورد به ازای هر یک میلیون کودک واکسینه) است، ولی این واکسن می‌تواند در موارد نادرتر سبب عفونت منتشر BCG شود (بین ۰/۱ الی ۴/۳ مورد به ازای هر یک میلیون کودک واکسینه) (۲،۳). این عفونت منتشر می‌تواند استخوان‌ها، مفاصل، کبد، طحال و غدد لنفاوی را گرفتار کرده و در ۵۰ الی ۷۱ درصد از موارد

کشنده است. نکته‌ی قابل توجه و مهم‌تر آن است که در ۸۶ درصد از این موارد نقص ایمنی به صورت موقت یا دائمی، گزارش شده است (۴،۵). بیماری نقص ایمنی توام شدید (Severe Combined Immuno deficiency [SCID]) نیز یک اختلال ارثی اولیه و حاصل جهش‌های متنوع ژنتیکی است که سبب فقدان تمام عملکردهای ایمنی می‌شود، بنابراین کودکان مبتلا در همان ۶ ماه اول زندگی دچار عفونت‌های شدید ویروسی و باکتریایی شده و در صورت عدم درمان فوت می‌کنند. این بیماری نیز نادر بوده و شیوع ۵۰ الی ۱۰۰ هزار در هر تولد زنده برای آن برآورد شده است (۶). هدف از این مقاله توصیف تظاهرات رادیولوژیکی عفونت منتشر BCG در یک شیرخوار مبتلا

*فوق تخصص ایمونولوژی آلرژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

**متخصص رادیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

به SCID است که در سال ۱۳۸۳ در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز بستری شده بود.

گزارش مورد

شیرخوار، پسر ۴ ماهه‌ای باتب بالا، بی‌قراری و سابقه‌ی کاندیدای مقاوم دهان بود که ۲ ماه قبل در بیمارستان پذیرش شد. بیمار حاصل زایمان طبیعی با آپگار بالا و ترم بوده و از شیر مادر تغذیه می‌کرد. فرزند قبلی (پسر) خانواده با تابلوی هپاتومگالی و برفک مقاوم دهان بدون بررسی‌های تشخیصی در ۶ ماهگی فوت شده بود و پدر و مادر منسوب نبودند.

در معاینه، وزن کودک ۵/۴ کیلوگرم، قد ۵۶ سانتی‌متر، دور سر ۴۲ سانتی‌متر، درجه‌ی حرارت ۳۸/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد اندازه‌گیری شد. کودک رنگ پریده، دارای کاندیدای منتشر در دهان بود، محل تزریق واکسن BCG بدون آدنوپاتی و در معاینه‌ی شکم هپاتواسپلنومگالی واضح وجود داشت. در آزمایشات روتین تعداد گلبول‌های سفید خون ۹۵۰۰ با لنفونی واضح (۶ درصد، معادل ۵۷۰ عدد لنفوسیت) گزارش شد. نتیجه‌ی رادیوگرافی قفسه‌ی سینه، آتروپی کامل تیموس با کدورت‌های منتشر ایتترستیسیل در ریه‌ها، شبیه به نمای کندوی عسل (Honey Combing) بود. در رادیوگرافی اندام، ضایعات اوستئولیتیک منتشر اسکلتی به ویژه در استخوان‌های اندام‌های تحتانی و فوقانی و کالواریوم با حاشیه‌ی مشخص غیراسکلروزه و نمای کلی بیدخورده (Moth Eaten) گزارش شد و به دلیل علایم انفیلتراسیون ریه و مغز استخوان، با تشخیص احتمالی هیستوسیتوز (لترسیو)، آسپیراسیون مغز استخوان انجام و نتیجه‌ی منفی گزارش شد. در سونوگرافی از شکم، تصاویر بی‌شمار ندول هیپواکو با اندازه‌های متغیر (متوسط زیر ۵ میلی‌متر) در متن پارانشیم کبد وطحال مشاهده شد.

در بررسی‌های ایمونولوژیک IgG ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (مقدار نرمال ۲۴۱ تا ۶۱۳)، IgA ۱۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر

(مقدار نرمال ۱۰ تا ۴۶)، IgM ۲۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (مقدار نرمال ۲۶ تا ۶۰ درصد)، CD₃ ۲ درصد (مقدار نرمال ۴۵ تا ۷۹ درصد)، CD₄ ۱/۵ درصد (مقدار نرمال ۳۶ تا ۶۱ درصد)، CD₈ ۰/۶ درصد (مقدار نرمال ۱۶ تا ۳۴ درصد)، CD₁₉ ۲۵ درصد (مقدار نرمال ۱۹ تا ۳۱ درصد)، CD₂₀ ۱۳ درصد (مقدار نرمال ۵ تا ۱۰ درصد)، CD₅₆ منفی (مقدار نرمال ۵/۲ تا ۱۶ درصد) گزارش شد. به این ترتیب SCID برای بیمار محتمل بود که با توجه به نتایج آزمایشگاهی و سابقه‌ی دو فرزند مبتلا که هر دو مذکر بودند، احتمالاً نوع x-linked (γ chain deficiency) و یا نوع اتوزوم مغلوب (Jack₃ deficiency) مطرح شد.

برای بررسی بیشتر ضایعات استخوانی، اسکن استخوان با تکنزیوم ۹۹ (99mTc) انجام شد که ضایعات اوستئولیتیک در قسمت میانی هر دو بازو و جمجمه گزارش شد. با تشخیص احتمالی عفونت منتشر BCG درمان سل شروع ولی چند روز بعد بیمار با رضایت شخصی بدون انجام بیوپسی از کبد مرخص و سپس فوت شد. در پی‌گیری‌های بعدی برای تشخیص نهایی، جواب توپاژ معده از نظر باسیل اسیدفست مثبت و با رشد میکروارگانیزم در محیط کشت بویس، تشخیص عفونت منتشر BCG در زمینه‌ی نقص ایمنی توام شدید (SCID) تایید گردید.

بحث

BCG یک واکسن زنده‌ی ضعیف شده‌ی باکتریایی برای شیرخوارانی است که در کشورهایی که شیوع بالایی از عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس وجود دارد، تلقیح می‌شود (۷). واکسیناسیون BCG جزء برنامه‌ی گسترش ایمن سازی (EPI) کشوری است.

مطالعات متعدد نشان داده است که با واکسیناسیون نوزادان می‌توان از بروز موارد خطیر و مرگ‌زای بیماری یعنی سل ارزنی و مننژیت سلی جلوگیری به عمل آورد (۸). BCG

واکسن نسبتاً بی‌ضرری است که با شیوع پایینی از عوارض همراه است (کمتر از ۱ درصد). شایع‌ترین عوارض آن واکنش‌های موضعی، پرحساسیتی، لنفادنیت موضعی، آبسه و یا تشکیل فیستول در محل می‌باشند (۷).

عفونت منتشر BCG، خطرناک‌ترین عارضه‌ی واکسیناسیون BCG است که در کمتر از یک مورد در هر یک میلیون فرد واکسینه دیده شده و براساس گزارشات در کودکانی که اختلالات ایمنی نظیر SCID، بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)، سندرم دی جرج شدید، ایدز یا نقص ایمنی ایدیوپاتیک با منشاء ژنتیکی دارند، اتفاق می‌افتد (۷). بیماری SCID یکی از شایع‌ترین این اختلالات است که معمولاً در دوره‌ی شیرخوارگی با عفونت‌های مکرر جدی و اختلال در ایمنی سلولی و هومورال مشخص می‌شود. تزریق BCG در این گروه از بیماران ممنوع است ولی معمولاً آن‌ها قبل از تشخیص بیماری واکسینه می‌شوند (بدو تولد). گاهی اوقات نیز اختلالات سیستم ایمنی پس از بروز و پیشرفت عوارض BCG تشخیص داده می‌شوند (۹). عفونت منتشر BCG می‌تواند هر اندامی را گرفتار کرده و معمولاً کشنده می‌باشد (۱۰). تظاهرات رادیولوژیکی آن به طور عمده به صورت اوستئومیلیت بوده و در سنین بین سه ماهگی تا ۵ سالگی ظاهر می‌شود (۶). در اوستئومیلیت ناشی از BCG متافیز یا اپیفیز استخوان‌های بلند، ستون فقرات، دنده، جناغ و استخوان‌های توبولار انگشتان دست و پا شایع‌ترین محل‌های ابتلا هستند (۱۱). در کودکانی که از نظر ایمنی سالم می‌باشند، ضایعات اوستئومیلیت معمولاً به صورت منفرد و با حاشیه‌ی اسکلویتیک ظاهر می‌شوند (۱۲). در حالی که در کودکان مبتلا به نقص ایمنی، گرفتاری منتشر استخوان‌ها وجود دارد. عده‌ای از محققان (۱۳) موردی از عفونت منتشر BCG را در یک شیرخوار ۹ ماهه‌ی مونث مبتلا به SCID گزارش کردند که اوستئومیلیت منتشر و وسیع در متافیز استخوان ران، قسمت ابتدای استخوان درشت نی، شفت‌های هردو بازو، دنده‌ها و

جمع‌هم بدون افزایش ضخامت کورتکس وجود داشت. در بیماری که در این مقاله معرفی می‌شود، بیشترین تراکم ضایعات در نواحی متافیزی استخوان‌های دراز اندام‌های تحتانی (به ویژه ران و درشت نی) و در درجه‌ی بعد در اندام‌های فوقانی و نواحی دیافیزی و سقف جمجمه موجود بود و نمای رادیوگرافیک به صورت نواحی اوستئولیتیک بدون واکنش اسکروزان با حاشیه‌ی واضح و اندازه‌ی ریز با نمای کلی بید خورده (Moth Eaten Osteolysis) دیده شد. تشخیص افتراقی ضایعات استخوانی اوستئولیتیک متعدد در شیرخواران شامل: متاستازهای منتشر استخوانی از جمله لوسمی، نروبلاستوم، رابدومیوسارکوم، ... و هیستوسیتوز X نوع لترسیو می‌باشد. در نروبلاستوم متاستاتیک و لوسمی تظاهرات رادیولوژیک مشابه، به صورت تخریب بید خورده و معمولاً با تشکیل استخوان جدید (new-bone) پریوستی همراه است. ضایعات هیستوسیتوز X ممکن است استخوان را تخریب کرده یا به کورتکس گسترش یابد، ولی معمولاً تشکیل استخوان جدید پریوستال (New Bone Formation) وجود دارد (۱۳). از طرف دیگر عفونت منتشر BCG در بیماران مبتلا به SCID ممکن است ریه، کبد، طحال و غدد لنفاوی را نیز درگیر کند. در بیمار ما نیز گرفتاری کبد و طحال به صورت هپاتواسپلنومگالی همراه با ندول‌های متعدد هیپواکو در متن آن‌ها وجود داشت که می‌توانست مناطقی با نکروز کازیفیه باشند. چنان که گرفتاری منتشر ریه همراه با توب‌اژ مثبت از نظر باسیل اسیدفست نیز تاییدی بر این مسئله است. در نهایت رشد سوش مایکوباکتریوم بویس در محیط کشت مخصوص، عفونت منتشر BCG را در شیرخوار مبتلا به SCID اثبات نمود.

نتیجه گیری

واکسیناسیون BCG در کشور ما جزء برنامه‌ی واکسیناسیون کشوری است که به تمام نوزادان در بدو تولد

تلقیح می‌شود و از آنجایی که عفونت منتشر BCG در شیرخوارانی که دچار عوارض ناشی از تلقیح واکسن BCG شده‌اند بایستی دقت بیشتری کرد و در صورت نیاز آزمایشات می‌باشند، بنابر این به نظر می‌رسد که در برخورد با و بررسی‌های لازم را انجام داد.

منابع

- 1- Grange JM. Complications of bacilli Calmette-Guerin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. **Commun Dis Public Health**. 1998; 1: 84-8.
- 2- Bahri I, Boudawara T, Makni S, et al. Disseminated BCG infection: a four case study. **Med Mal Infect**. 2001; 31: 549-53.
- 3- Lott A. BCG complication: estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their characteristics. **Adv Tuberc Res**. 1984; 21: 107-93.
- 4- Hugosson C, Harfi H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital Immunodeficiency. **Pediatr Radiol**. 1991; 21: 384-5.
- 5- Talbot EA, Perkins MD, Fagundes S, Silva M, Frothingham R. Disseminated BCG disease after vaccination : case report and review. **Clin Infect Dis**. 1997; 24: 1139-46.
- 6- Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, et al. Mutations in genes required for T-Cell development. Genomics and Disease Prevention. **Huge Review CDC**. 2004; 6 (1): 16-26.
- 7- Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. **Bull World Health Organ**. 1990; 68: 93-108.
- ۸- دکترسید میرحقانی، مهشید ناصحی. راهنمای کشوری مبارزه باسل، مصوب کمیته فنی کشوری مبارزه باسل، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران: معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماری‌ها، ۱۳۸۱، صفحه ۶۶.
- 9- Han T, Kim IO, Sun Kim W, Mo Yeon K. Disseminated BCG infection in a patient with severe combined immunodeficiency. **Korean J Radiol**. 2000; 1 (2): 114-7.
- 10- Nishi J, Kamenosono A, Sarker KP, Yoshino S, Ikei J, Matsuda Y. Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis. **Pediatr Infect Dis J**. 1997; 16: 332-3.
- 11- Mortensson W, Eklof O, Jorulf H. Radiologic aspects of BCG osteomyelitis in infants and children. **Acta Radiol Diagn**. 1976; 17: 845-55.
- 12- Arias FG, Rodriguez M, Hernandez JG, Gonzalvo P, Orense M. Osteomyelitis deriving BCG-vaccination. **Pediatr Radiol**. 1987; 17: 166-7.
- 13- Rogers LF. **Metabolic, Endocrine, and Related Bone Diseases** .In: Juhi JH, Crummy AB (editors). **Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging**. Philadelphia: Lippincott Co; 1993, 262-4.