



Szczepionka BCG należy do najbardziej reaktogennych szczepionek. Dlatego nie należy stosować jej w ciężkich zaburzeniach odporności, gdyż może powodować ostry, kończący się zgonem BCG-itis, będący wynikiem niekontrolowanego, wielonarządowego zakażenia atenuowanym prątkiem bydlęcym. Proces ten może przebiegać przewlekłe, w postaci uogólnionego rozrostu ziarniny. Objawy mogą wystąpić nawet kilka lat po szczepieniu. U osób z ciężkimi zaburzeniami odporności, w tym u chorych z AIDS, szczepienie jest przeciwwskazane.

Zmiany miejscowe: 1. Przyspieszony odczyn poszczepienny zwany często tzw. poronnym Fenomenem Kocha. 2. Owrzodzenie i/lub zmiana ropna w miejscu szczepienia o średnicy przekraczającej 10 mm u noworodka i 20 mm u dziecka starszego. 3. Ropień podskórny w miejscu szczepienia.

Zmiany dotyczące regionalnych węzłów chłonnych: powiększone węzły chłonne - o średnicy ponad 10 mm, bądź ropne zmiany węzłów chłonnych.

Zmiany uogólnione - uogólniony rozsiew prątków BCG: 1. Rozsiew wielonarządowy - prosówka BCG, zmiany wielonarządowe. 2. Osteitis/osteomyelitis BCG - zapalenie kości i szpiku. 3. Toczeń.

Zmiany związane ze szczepieniem BCG: 1. Keloid, 2. Zmiany o charakterze alergicznym towarzyszące szczepieniu: wysypki skórne, wyprysk, rumień guzowaty, pryszczkowe zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki.

Fenomen Kocha. U niewielkiego odsetka szczepionych, już między 2 a 8 dniem w miejscu szczepienia pojawia się rumień, naciek i grudka szybko ulegająca martwicyowrządzeniu. Zmiana goi się pod strupem w ciągu 2-4 miesięcy. Niekiedy gojenie się zmiany przedłuża się. Zmianie tej często towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych.

Taka reakcja poszczepienna - ze względu na jej „przyspieszenie” w stosunku do zwykłego odczynu - określana jest jako przyspieszony odczyn poszczepienny, a przez analogię do klasycznego Fenomenu Kocha (szybko występująca martwica) bywa też nazywana poronnym Fenomenem Kocha. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez A. Lotte to powikłanie stanowiło około 3% ogółu powikłań poszczepiennych (17), a w zestawieniu autora występowało u 0,03%o szczepionych (28).

Owrzodzenie i ropień w miejscu szczepienia. Jeśli średnica owrzodzenia (ropnia) przekracza u niemowlęcia 10 mm, a u starszego dziecka 20 mm taką zmianę należy traktować jako powikłanie. Zmiany są niebolesne i tylko rzadko dochodzi do nadkażenia czy przeniesienia na skórę w pobliżu miejsca szczepienia. Ulegają one samowygojeniu, pozostawiając bliznę. Są to zmiany łagodne i stosunkowo dobrze znoszone. Jednak ich przewlekły charakter budzi zaniepokojenie dzieci i rodziców. Tolerancja tych zmian była większa w czasach, w których powszechnie szczepiono przeciw ospie, co powodowało większe owrzodzenie i znacznie brzydszą, dużą bliznę. Zmiany w miejscu szczepienia są ~ obok powikłań dotyczących węzłów chłonnych - najczęstszymi postaciami nop. W materiale autora występowały one z częstością 0,05%o szczepionych (28). Zmiany miejscowe traktuje się jako nieistotne z punktu widzenia bezpieczeństwa szczepień, choć nie są one takimi dla dziecka i jego opiekunów.

Ropień podskórny. W przypadku zbyt głębokiego (podskórnego) podania szczepionki w miejscu szczepienia rozwija się ropień podskórny (17, 25, 26). Początkowo skóra w miejscu szczepienia uwypukla się. Zmiana jest twardawa, skóra nad nią nie napięta. Następnie zmiana rozmięka i niekiedy pęka. Z powstałej przetoki wydobywa się ropa. Zmiana w większości przypadków ulega samowygojeniu. W cytowanej już pracy Lotte to powikłanie stanowiło 5,9% ogółu powikłań (17). W materiale autora - 11,7% i występowało u 0,02%o szczepionych (28).

Zmiany w zakresie regionalnych węzłów chłonnych. Częstość tego powikłania jest bardzo zróżnicowana - od 0,02% do 10%, a nawet więcej - w zależności od kraju, a także systemu rejestracji, definicji, a przede wszystkim od stosowanej szczepionki (17, 26, 29). Zgodnie z ustaleniami przyjętymi w naszym kraju, za powikłanie uważa się powiększenie węzłów chłonnych do wielkości przekraczającej 10 mm (średnica) (28). Większość powikłań węzłowych występuje między 1 a 5 miesiącem od szczepienia, co dziesiąte - po 6 miesiącach i tylko nieliczne - po roku (17). Powiększeniu może ulegać jeden, niekiedy kilka węzłów chłonnych, które tworzą wówczas pakiety. Niekiedy osiągają one wielkość śliwki, a nawet jaja kurzego. Są twardawe, przesuwalne wobec skóry i niebolesne. W części przypadków węzły ulegają stopniowemu zmniejszeniu i wracają do stanu pierwotnego - najczęściej w ciągu 3 miesięcy. Niekiedy jednak proces ten trwa znacznie dłużej i węzły wracają do poprzedniej wielkości w wiele miesięcy po pełnym wygojeniu zmian miejscowych. W około połowie przypadków węzły stają się nieprzesuwalne wobec skóry, rozmiękają. W części przypadków dochodzi do pęknięcia i powstania przetoki. Wycieka z niej ropa. Gojenie się zmian przedłuża się niekiedy do 6 miesięcy, a nawet dłużej. W niewielkim odsetku te ropne zmiany mogą mieć uporczywy, nawracający charakter. Wówczas mogą trwać nawet ponad rok. Powikłanie to nie powinno występować częściej niż kilka przypadków na 1000 szczepionych. Jeśli występuje częściej, to należy zbadać czy była prawidłowa dawka i technika szczepienia. Jeśli tak, to przyczyną jest zbyt silny podszczep BCG, stosowanej do

produkcji szczepionki (17, 26, 29-33). Ropne zmiany węzłów chłonnych występujące po szczepieniu były od początku uznawane za istotne powikłanie poszczepienne ze względu na swój charakter i przewlekający się przebieg. W większości badań bezpieczeństwa stosowanych szczepionek BCG, zmiany ropne węzłów chłonnych traktowano jako „rzeczywiste”, „prawdziwe” powikłania, określające bezpieczeństwo szczepień. Przy doustnym przyjmowaniu szczepionki (klasyczna metoda kalmetyzacji) zmiany ropne występowały najczęściej w węzłach chłonnych podszczękowych i/lub szyjnych. Długo się goiły i pozostawiały szpecące blizny. Objawiały się także w postaci zapalenia ucha środkowego i ropnia pozagardłowego (17, 20, 23). Te postaci nie występują przy śródskórnym szczepieniu w okolicy górnego przyczepu mięśnia naramiennego. Przy tym miejscu podania szczepionki nie występuje w postaci powiększonych i/lub ropnych węzłów dołu pachowego i węzłów nadobojczykowych, bardzo rzadko - szyjnych.

Zmiany ropne znacząco (5 do 10 razy) częściej występują u szczepionych noworodków i niemowląt niż u dzieci starszych. Niektórzy szacują, że 90% ogółu powikłań pod postacią ropnych zmian węzłów chłonnych występuje u noworodków (17, 29-33).

W retrospektywnej analizie z lat 1945-1974 przeprowadzonej przez A. Lotte i współpracowników około 10000 powikłań po szczepieniu BCG, większość powikłań poszczepiennych (około 60%) miała postać ropnych zmian węzłów chłonnych dołu pachowego i szyi (17). W badaniu tym wśród dzieci poniżej 2 roku życia częstość ich występowania wynosiła od 0,1% do 4,3% szczepionych. W innym opracowaniu obejmującym dzieci starsze (przedszkolne), ich częstość była mniejsza i wynosiła od 0,14% do 0,34% (31). W ostatnim polskim opracowaniu częstość występowania tego powikłania oceniono na 0,05% w przypadku powikłania w postaci powiększenia węzłów chłonnych i 0,04% w postaci ropnych zmian węzłowych, łącznie było to 0,09% (28). Niektórzy autorzy przyjmują, że częstość występowania ropnych zmian węzłowych w granicach 1-2% stanowi górną granicę ich społecznej akceptowalności. W przypadku przekroczenia tej granicy szczepionkę należy zmienić (17, 29, 32, 33). Zmiany ropne węzłów chłonnych i uogólniony rozsiew prątków BCG uważane są za istotne powikłania poszczepienne, wpływające na ocenę bezpieczeństwa szczepień i ich społeczną akceptację.

UOGÓLNIONY ROZSIEW BCG

Możliwość uogólnionego rozsiewu prątków BCG wykazał już jeden z twórców BCG - Calmette w doświadczeniu na świnkach morskich (17). Patogeneza tego rozsiewu jest podobna do procesów zachodzących przy naturalnym zakażeniu zjadliwym prątkiem. Atenuowane, ale żywe prątki BCG z miejsca szczepienia wędrują do najbliższych węzłów chłonnych, a następnie rozprzestrzeniają się do odległych narządów i tkanek drogą układów limfatycznego i

krwionośnego. U zdecydowanej większości szczepionych - poza powstaniem nadwrażliwości tuberkulinowej i częściowej odporności na zachorowanie - nie występują inne ogólnoustrojowe, czy też narządowe objawy tego rozsiewu. Tylko wyjątkowo - przy obniżeniu odporności organizmu - następstwem tego rozsiewu może być rozwój choroby (17, 25, 26, 33-50). W zależności od dalszego rozwoju takiego uogólnionego rozsiewu Lotte w swojej klasyfikacji wyróżnia przypadki o przebiegu posocznicy BCG - kończące się śmiercią (fatal case) i przypadki o lepszym rokowaniu (non fatal case) (17,26). Te ostatnie mogą się manifestować jako zmiany w zakresie jednego narządu (układu) lub w wielu narządach.

Uogólniony rozsiew BCG - case fatal. Jest to bardzo rzadko występujące powikłanie poszczepienne o bardzo ciężkim przebiegu i klinicznych objawach posocznicy, zazwyczaj kończącym się śmiercią. Aż do lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku nie było doniesień o tej postaci powikłania. Pierwsze doniesienia pochodzą z krajów skandynawskich (34,35). Lotte i wsp. w pierwszym międzynarodowym badaniu oszacowali występowanie tego powikłania na: od 1 przypadku na milion do 1 na 10 mln (17). W drugim badaniu obejmującym 5,5 mln szczepionych w sześciu krajach w latach 1979-1981 i obserwowany do 1983 roku częstość występowania tego powikłania wynosiła 1,9 mln szczepionych (26). Inny badacz analizując przypadki tzw. idiopatycznych rozsiewów BCG, ocenia ich występowanie we Francji na 0,59/milion szczepionych (36). W badaniu Lotte i wsp. (24) obejmującym 5,5 miliona szczepionych w 6 krajach (RFN, NRD, Dania, Węgry, Rumunia, Jugosławia), w latach 1979-1981 nie stwierdzono żadnego przypadku tego powikłania. Większość opisywanych przypadków występowała w ciągu sześciu miesięcy od szczepienia (17). Znany jest przypadek, w którym rozsiew prątków BCG wystąpił dopiero w 6 lat po szczepieniu. Dotyczyło to 18-letniego chłopca z wadą układu odpornościowego (37). W Polsce to powikłanie występuje niezmiernie rzadko. Opisano dotychczas kilka takich przypadków o zróżnicowanym stopniu ich udokumentowania (36, 38, 50). Kiedy dochodzi do uogólnionego rozsiewu BCG i rozwoju choroby mamy do czynienia z objawami uogólnionego zakażenia z typowymi objawami klinicznymi posocznicy, takimi jak: wysoka gorączka, postępujące wyniszczenie, liczne ogniska ropne, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, krezki i innych węzłów obwodowych, powiększenie śledziony i wątroby. Często występują dodatkowe zakażenia oportunistyczne (Salmonella, Mycobacterium abscessus). Choroba ta może mieć przebieg gwałtowny, ale może też przebiegać rzutami i trwać kilka lat. Dlatego dla rozpoznania istotne jest wykrycie prątków Myc.bovis BCG. Rokowanie mimo stosowania leków przeciwpątkowych jest bardzo często niepomyślne. Choroba zazwyczaj kończy się śmiercią, a z krwi, innych płynów ustrojowych (płyn mózgoworodzeniowy) oraz wielu narządów można wyhodować prątki BCG. Podczas autopsji stwierdza się zmiany ziarniniakowate, ogniska serowacenia w wielu węzłach chłonnych, narządach (wątroba, śledziona, płuca, kości, stawy, opony mózgowe). Istnieją ugruntowane podstawy pozwalające twierdzić, że ta postać powikłań jest związana z defektem układu immunologicznego o charakterze wrodzonym (upośledzenie mechanizmów

wewnątrzkomórkowego niszczenia prątków) lub nabytym, już zidentyfikowanym lubjeszcznie. W tym ostatnim przypadku jest on określany jako idiopatyczny rozsiew prątków BCG (17, 26, 33-50).

Rozsiew BCG - case non fatal. Zapalenie kości i szpiku - osteitis/ osteomyelitis BCG - jest jedną z najczęściej opisywanych postaci rozsiewu prątków BCG o pomyślnym rokowaniu - case non fatal (17, 26, 33, 51-53). Pierwsze doniesienia o tym powikłaniu pojawiły się w latach 50-tych ubiegłego stulecia i pochodziły z krajów skandynawskich (17, 33, 51). Częstość występowania tego powikłania waha się w różnych krajach w dość szerokich granicach: od najniższej w Japonii - 1 przypadek na 100 milionów szczepionych (33) do najwyższej - ponad 300 przypadków na milion szczepionych w Finlandii (17, 25, 26). Lotte na podstawie wyników retrospektywnej analizy szacuje występowanie tego powikłania w granicach od 1 przypadku na 100 tysięcy do 1 na milion szczepionych (17). W następnym badaniu obejmującym 6 krajów europejskich. Wbrew oczekiwaniom, nie stwierdzono żadnego przypadku tej postaci powikłania (24). Powikłania w postaci zapalenia kości stały się przedmiotem szerszego zainteresowania na początku lat 70 ubiegłego wieku. Wtedy to w Szwecji i Finlandii nastąpił gwałtowny wzrost występowania tego powikłania. I tak w Szwecji jego częstość wzrosła z 1 przypadku na 40 000 szczepionych w latach 60-tych do 1 przypadku na 3 000-4 000 szczepionych w latach 1972-1975. Gwałtowny wzrost tego powikłania do ponad 300 przypadków na milion szczepionych zarejestrowano w tym samym czasie w Finlandii. W obu tych krajach, w tym samym czasie (1971r.) zmieniono producenta szczepionki BCG (17, 25, 26, 51-52). Wzrost częstości występowania tego powikłania do wartości 35/100 000 szczepionych wystąpił w latach 1982-1985 w Czechosłowacji (25, 26, 53). W tym kraju również zbiegł się on ze zmianą dotychczas stosowanej, własnej szczepionki BCG (z podszczepu Praga) na silniejszą - rosyjską (53, 54). Rozsiew BCG występuje najczęściej między 7 a 24 miesiącem, choć zdarzają się przypadki wystąpienia po kilku, a nawet kilkunastu latach po szczepieniu. Najczęstszym miejscem zmian chorobowych są nasady i przynasadowe części kości długich, są one bowiem najlepiej ukrwionymi częściami kończyn dolnych. Często zlokalizowane są w obrębie klatki piersiowej (mostek, żebra). Niekiedy (rzadko) zmiany mogą dotyczyć także mniejszych kości nadgarstka i śródstopia lub innych kości. Zdecydowanie częściej występują u niemowląt i małych dzieci (17, 26). Nie stwierdzono związku między występowaniem tego powikłania a płcią i występowaniem zaburzeń immunologicznych czy też z predyspozycją rodzinną.

Toczeń - tuberculosis luposa post BCG. Jest to bardzo rzadko występujące powikłanie poszczepienne (17, 25, 26). Najczęściej zmiany tego typu były opisywane w krajach skandynawskich (23, 25, 39, 55). W Polsce dotychczas opisano kilkanaście przypadków (28, 56, 57). W materiale autora było ich 11 w ciągu 7 lat (28). Oszacowana na tej podstawie częstość występowania - 1,5/1 milion szczepionych. W miejscu szczepienia lub w jego pobliżu występują czerwono-brunatne lub żółto-brunatne guzki toczniowe dobrze odgraniczone od

otoczenia, tworzące ogniska o powierzchni od kilku do kilkunastu centymetrów, o nieregularnych zarysach i nieco wzniesionym brzegu i spłaszczonym centrum. Ulegają rozpadowi pozostawiając pozaciągane blizny. Guzki dają dodatni wynik diaskopii tzn. po naciśnięciu szkiełkiem przybierają barwę palonego cukru. W guzkach w badaniu histologicznym stwierdza się zmiany o charakterze ziarniny gruźliczej. Ze zmian można wyhodować prątki (55-60). Podkreśla się częstsze występowanie tego typu powikłania po silnych szczepionkach - w Polsce były to przypadki po szczepionce duńskiej. Występują one u starszych dzieci oraz w okresie pokwitania, częściej po rewakcynacjach (56, 57). Zwraca się uwagę na rolę stanu immunologicznego organizmu i osobnicze cechy skóry (56, 57, 58).

Inne zmiany skórne towarzyszące szczepieniu BCG. W tej grupie wyróżnia się takie zmiany jak: keloid, rumień guzowaty, a także wypryski skórne, zmiany typu tuberkuloidów, liszaja, dermatomyositis (17, 25, 26, 58, 59).

Keloid - bliznowiec. U znikomego odsetka szczepionych zamiast normalnej blizny w miejscu szczepienia powstaje bliznowiec - keloid. Jest to guz z tkanki łącznej włóknistej, czerwono-siny lub brunatny, zazwyczaj nieregularnego kształtu i różnej wielkości, wyniosły ponad otaczającą skórę, często ze smugowatymi wypustkami przechodzącymi bez wyraźnej granicy w skórę otoczenia (tym się różni od przerosłej blizny), przeważnie niebolesny (58, 59). W przeciwieństwie do przerosłej blizny, nigdy nie cofa się samoistnie. Jego powstawanie nie jest związane z samą szczepionką BCG, a jedynie z urazem skóry do jakiego dochodzi przy podawaniu szczepionki (ukłucie) (17, 24, 25, 33). Powstaje i rozwija się on w miejscu urazów, niekiedy niewielkich, jak np. szczepienie, a także w miejscu blizn różnego pochodzenia (58, 59). Pojawia się po pewnym czasie od wygojenia zmiany miejscowej. Jego powstawanie jest związane z rasą i typem skóry. Rozwija się częściej u kobiet, niż u mężczyzn, 10 razy częściej u ciemnoskórych, niż u białych. Częściej niż u białych występuje także wśród osób rasy żółtej (17, 25, 30, 58, 59). W Polsce to powikłanie występuje rzadko. W zestawieniu autora z lat 1994-2000 zgłoszono 30 przypadków. Częstość występowania wynosiła 4 przypadki na milion szczepionych (28). W badaniu A.Lotte keloidy stanowiły ponad 12% zgłoszonych powikłań. Ponad 4/5 zgłoszonych przypadków pochodziło z Azji i Afryki (17).

Rumień guzowaty - Erythema nodosum powstaje jako skórny odczyn alergiczny w przebiegu zakażeń bakteryjnych (np. paciorkowych), także w przypadku zakażenia *Mycobacterium*. Jest to żywoczerwony, guzowaty twór pojawiający się najczęściej na przedniej powierzchni podudzi. Nie ulega rozpadowi. Ustępuje bez powstawania blizn. Wystąpienie rumienia guzowatego jest alergiczną reakcją na podanie prątków BCG (17, 58, 59, 60).

Odczynem alergicznym na prątki i inne bakterie są także **tuberkuloidy**. Występują jako drobne guzki ulegające martwicy, owrzodzeniu. Goją się przez wytworzenie ostro konturowanej blizny (58, 59). Zmiany te są przypisywane gruźlicy, choć tego nie udowodniono bezpośrednio - nigdy w zmianach nie stwierdzono prątków. Jednak ustępują one po leczeniu przeciwpątkowym, a częstość ich występowania zmniejszyła się wraz ze spadkiem zapadalności na gruźlicę (58-59). Poza zmianami skórnymi (rumień guzowaty), będącymi wyrazem typu reakcji alergicznej na szczepionkę BCG, do tej grupy należy zaliczyć także zapalenie tęczówki i spojówki. Tylko wyjątkowo po szczepieniu BCG może dojść do objawów wstrząsu anafilaktycznego (26). Występuje on u osób uczulonych na nośniki prątków (sacharozę, laktozę), zawarte w niektórych szczepionkach BCG. Polska szczepionka nie zawiera tych związków.

Całość: BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIEŃ BCG - NIEPOŻĄDANE ODCZYNY POSZCZEPIENNE. CZĘŚĆ I. POSTACIE POWIKŁAŃ. SYSTEM NADZOROWANIA http://www.pzh.gov.pl/przeglad_epimed/56-1/561_01.pdf

"Wakcynologia" Wiesław Magdzik, Danuta Naruszewicz-Lesiuk, Andrzej Zieliński

Ropne zapalenie węzłów chłonnych, 2-6 miesięcy po szczepieniu, twarde lub miękkie węzły chłonne o rozmiarach 1,5-3 cm z przetoką lub bez (1/10 000 szczepionych).

Zapalenie kości i szpiku kostnego, 1-12 miesięcy od szczepienia, proces zapalny kości i szpiku kostnego występuje po szczepieniu BCG tylko wyjątkowo u osób bez obniżonej odporności (1/3 000-1 000 000 szczepionych).

Rozsiane zakażenie BCG, 1-12 miesięcy, stanowi poważne powikłanie u osób z obniżoną odpornością, u których szczepienie BCG jest przeciwwskazane. U osób z prawidłową odpornością zdarza się bardzo rzadko 1/1 000 000 szczepionych).

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONKI PRZECIW GRUŻLICY

Z kart historii. Sławne badanie z Indii, które miało potwierdzić skuteczność szczepień BCG (gruźlica) a okazało się kląpą. Mimo takiego wyniku, braku jakichkolwiek zastrzeżeń co do sposobu i metodologii badania (WHO uznała to badanie), szczepienia były nadal kontynuowane. "Po blisko 8 latach obserwacji stwierdzono, że częstotliwość występowania gruźlicy jest większa u szczepionych niż u nie szczepionych. Nie znaleziono dowodu na ochronne działanie szczepionki". <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395884/>

DIAGNOZOWANIE NOP PO SZCZEPIONCE BCG

Diagnostyka niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) u dzieci (identyfikacja szczepów M.bovis BCG).

<http://www.igichp.edu.pl/subpag/mikro.html#lab>

Zakład Mikrobiologii

Krajowe Referencyjne Laboratorium Prątka

kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć

sekretariat - tel./faks (022) 43 12 182

rejestracja - tel. (022) 43 12 169

e-mail: e.kopec@igichp.edu.pl