

BCG Aşısına Bağlı Gelişen Disemine Enfeksiyon Sonrası Kronik Granülomatöz Hastalık Tanısı Alan Bir Olgu*

A Case Diagnosed with Chronic Granulomatous Disease After Disseminated Infection Following BCG Vaccination

Güler DELİBALTA¹, Murat SERİNGEÇ², Oral ÖNCÜL³

¹ Emsey Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul.

¹ Emsey Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² Emsey Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul.

² Emsey Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul.

³ Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 30.01.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 16.03.2015

* Bu olgu, XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2015, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşısı, çocukları miliyer tüberküloz (TB) ve TB menenjitinden korumak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisiyle yaygın olarak kullanılan bir aşıdır. Aşıya bağlı ciddi yan etkiler, sıklıkla alta yatan immün yetmezlik varlığında görülür. Bu raporda, kronik granülomatöz hastalık (KGH) taşıyıcısı olduğu bilinmeden BCG aşısı uygulanan ve aşı sonrası disemine BCG enfeksiyonu gelişen bir bebek olgu sunulmuştur. Bilinen bir sağlık problemi olmayan 3 ay 28 günlük bir kız çocuğunda, BCG aşısı sonrası yüksek ateş, sol aksiller lenfadenopati ve hepatosplenomegali gelişmiştir. Olgunun aksiller lenf bezi eksizyon materyalinin Löwenstein-Jensen besiyerinde yapılan kültüründen aside dirençli basil (ARB) izole edilmiş ve *Mycobacterium bovis* olarak tanımlanmıştır. Lenf bezi dokusu örneğinden yapılan polimeraz zincir reaksiyonu testinde *Mycobacterium tuberculosis* kompleks DNA'sı pozitif bulunmuştur. Hastaya rifampisin 20 mg/kg + izoniyazid 10 mg/kg + etambutol 15 mg/kg + streptomisin 30 mg/kg dozunda antitüberküloz tedavi başlanmıştır. İmmün yetmezlik açısından değerlendirilmek üzere dihidroamin ve LAD (lenfosit adezyon defekti) testleri çalışılmış ve alınan sonuçlara göre hastaya otozomal resesif tipte KGH tanısı konulmuştur. Olgunun yenidoğan döneminde tespit edilen ya da ailesinde bilinen herhangi bir immün yetmezlik öyküsü olmadığı öğrenilmiştir. Hastaya, tüberküloz için endemik bölgelerde yaşayan KGH hastalarında kullanımı önerilen interferon-gama tedavisi uygulanmıştır. Antitüberküloz

İletişim (Correspondence): Dr. Güler Delibalta, Emsey Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Pendik, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 532 260 9255, **E-posta (E-mail):** delibaltaguler@gmail.com

tedavinin 15. gününde olgunun ateşi düşmüş, 35. gün tedavisine evde devam etmek üzere taburcu edilmiştir. Poliklinikten takibine devam edilen hastanın ek bir şikayeti olmamış ve üçüncü ayda hepatosplenomegalisi tamamen düzelmiştir. Sonuç olarak, KGH taşıyıcılarında BCG aşısı kontrendike olduğundan, ailesinde KGH öyküsü olan yenidoğanlar immünolojik olarak tetkik edilmeli ve sonuçlar elde edilinceye kadar BCG aşısından kaçınılmalıdır. Aile öyküsü olmayan ve BCG aşısı sonrası mikobakteri enfeksiyonu tanısı konulan bebekler mutlaka immün yetmezlik açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: BCG; disemine enfeksiyon; kronik granülomatöz hastalık.

ABSTRACT

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vaccine is a widely used vaccine with the recommendation of World Health Organization to protect children against miliary tuberculosis (TB) and TB meningitis. Severe side effects related to this vaccine mostly manifest in the presence of underlying immunosuppressive disease. In this report, an infant case with unknown chronic granulomatous disease (CGD) who developed disseminated BCG infection after administration of BCG vaccine, was presented. High fever, left axillary lymphadenopathy and hepatosplenomegaly have developed in a 3-month 28-day female infant, without a known health problem, following BCG vaccination. The acid-fast bacilli (ARB) was isolated from the material of excised lymph node cultivated in Löwenstein-Jensen medium, and the isolate was identified as *Mycobacterium bovis*. *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA was detected in the axillary lymph node sample by polymerase chain reaction. Anti-tuberculous treatment included 20 mg/kg of rifampicin + 10 mg/kg of isoniazid + 15 mg/kg of ethambutol + 30 mg/kg of streptomycin was started. The patient was then further evaluated for immunodeficiency and on the basis of the results of dihydroamine and LAD (lymphocyte adhesion defect) tests, diagnosed as autosomal recessive CGD. Based on the anamnesis, there was no known immunodeficiency history both in the case during neonatal period and her family members. Interferon-gamma therapy, which is recommended for the patients with CGD living in endemic areas, was initiated. Our patient's fever dropped at the 15th day of anti-tuberculosis treatment, and she was discharged on the 35th day and continued to receive treatment at home. The patient was followed up at outpatient clinic and had no additional complaints; her hepatosplenomegaly was back to normal at the third month. As a result, since BCG vaccine is contraindicated in CGD carriers, newborns with a family history of CGD should be immunologically examined and BCG vaccine should be avoided until the results are obtained. In addition, newborns without a family history, diagnosed as disseminated mycobacterial infection following BCG vaccination, should be evaluated for an underlying immunodeficiency condition.

Keywords: BCG; disseminated infection; chronic granulomatous disease.

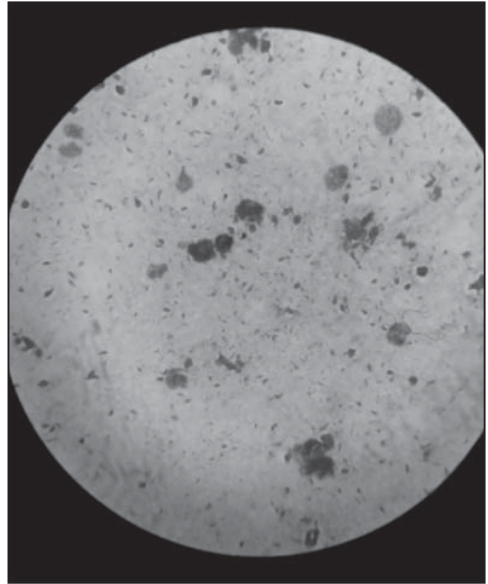
GİRİŞ

BCG aşısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisiyle tüberküloz (TB) basilinin neden olduğu yaşamı tehdit edici durumlardan korunmak amacıyla özellikle endemik bölgeler başta olmak üzere dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir aşıdır¹⁻⁴. İmmün sistemi normal olan kişilerde aşıya bağlı ciddi yan etkiler nadir olarak görülürken, altta yatan immün yetmezlik varlığında mikobakteri enfeksiyonlarına yatkınlık artmaktadır^{5,6}. Kronik granülomatöz hastalık (KGH), fagositik lökositleri etkileyen primer immün yetmezlik tablosu olup, KGH taşıyıcılarında BCG aşısı kontrendikedir⁷. Bu hasta grubunda bazı bakteri ve mantarların yanı sıra mikobakteri enfeksiyonlarına karşı artmış bir yatkınlık söz konusudur^{8,9}. KGH taşıyıcısı olup yenidoğan döneminde immün yetmezlik durumunun

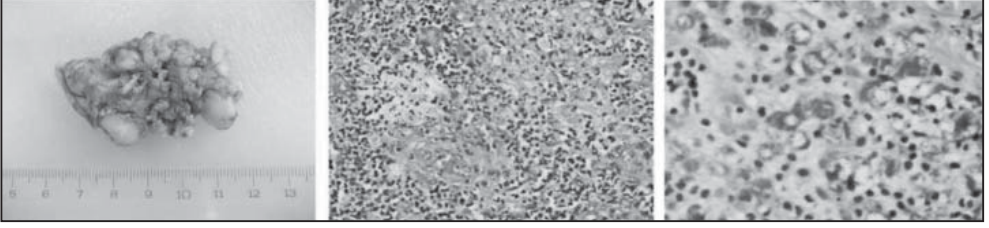
bilinmediği bebeklerde aşı sonrası gelişen komplikasyonlar ile tanı konulabilmektedir. Bu raporda, KGH taşıyıcısı olduğu bilinmeden BCG aşısı uygulanan ve aşı sonrası disemine BCG enfeksiyonu gelişen bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Normal bir gebelik süreci sonrasında miadında 3800 gr olarak doğan 3 ay 28 günlük kız çocuğunun bilinen bir sağlık problemi bulunmuyordu. Anne-baba ve iki kardeşi de sağlıklı idi. İki aylıkken uygulanan BCG aşısından 15 gün sonra sol koltuk altında şişlik ve yaklaşık 10 gün sonra ateş yüksekliği görüldü. Yurtdışında bir hastanede iki hafta yatırılarak takip edilen hasta genel durum bozukluğunun devam etmesi üzerine hastanemize nakledildi. Geliş fizik muayenesinde; genel durum orta-kötü sol aksiller bölgede ele gelen 3x3 cm boyutunda yüzeyi kızarıklık, şişlik, yaklaşık 8 cm hepatomegali ve 2 cm splenomegali mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit: 20800/mm³, nötrofil: %39.1, hemoglobin: 8.45 g/dL, hematokrit: %26.8, trombosit: 393000/mm³, sedimentasyon: 109 mm/saat, CRP: 19.22 mg/dL, LDH: 430 U/L, ALP: 595 U/L, GGT: 1033 U/L ve albümin: 2 g/dL olarak saptandı. Ayırıcı tanıya yönelik yapılan anti-toksoplazma IgM ve IgG negatif, anti-CMV IgM negatif ve anti-HIV negatif bulundu. Periferik yayma incelemesinde; blast ve atipik hücre görülmedi, bant ve granülosit hakimiyeti, *target* hücreleri ve sola kayma gözlemlendi. Hastaya ampirik olarak sülbaktam ampicilin + amikasin tedavisi başlandı. Yatışının ikinci günü sol aksiller kitle eksizyonu yapıldı; mikrobiyolojik ve patolojik inceleme için örnek gönderildi. Toraks bilgisayarlı tomografide intersitisyel kalınlaşmalar, üst lobda periferde az miktarda konsolide alan görünümü mevcuttu; kaviter lezyon saptanmadı. Mediastende milimetrik birkaç adet, sol aksiller bölgede en geniş aksiyel çapı yaklaşık 31x26 mm olan, bazılarında hipodens özellikte ve nekroz alanları izlenen çok sayıda lenfadenopati mevcuttu. Batın manyetik rezonans görüntüleme; hepatosplenomegali, batında minimal serbest sıvı, renal düzeyde solda belirgin olmak üzere, paraaortokaval birkaç adet santim sınırında lenf nodları mevcuttu. Yatışının dördüncü günü ateş yüksekliği olan hastanın antibiyotik tedavisi vankomisin + sefotaksim olarak değiştirildi. Aksiller lenf nodu, kan ve idrar kültürlerinde bakteri izole edilmedi. Hastanın lenf nodu eksizyon materyalinden yapılan Ehrlich-Ziehl Neelsen (EZN) ile boyamada çok sayıda aside dirençli basil (ARB) görüldü (Resim 1). Patolojik inceleme; yoğun histiyositik infiltrat, yağ nekrozu alanları, apse ile uyumlu akut süpüratif inflamasyon olarak rapor edildi, hastada mikrobiyolojik ince-



Resim 1. Lenf nodu eksizyon materyalinden yapılan EZN boyaması.



Resim 2. Lenf nodunun patolojik görünümü.

lemede ARB görülmesi sebebiyle patoloji tarafından yapılan ek incelemede; histiyosit sitoplazmalarında EZN ile boyanan yoğun basiller görüldü (Resim 2). Hastaya, yatışının dokuzuncu gününde rifampisin 20 mg/kg + izoniyazid 10 mg/kg + etambutol 15 mg/kg + streptomisin 30 mg/kg dozunda dördü antitüberküloz tedavi başlandı. Aksiller lenf bezi dokusundan yapılan polimeraz zincir reaksiyonu testinde *M.tuberculosis* kompleks DNA'sı pozitif bulundu. On dördüncü gün Löwenstein-Jensen besiyerinde üreme tespit edildi ve koloniden yapılan EZN boyamada ARB görüldü. Spoligotiplendirme yöntemi ile etkenin *Mycobacterium bovis* olduğu belirlendi. Hastada immün yetmezlik araştırılması için dihidroamin ve lökosit adezyon defekti paneli (CD18, CD11) çalışıldı; sonuçlar ile birlikte değerlendirilen hastaya otozomal resesif tipte KGH tanısı konuldu. Hastaya interferon-gama tedavisi başlandı. Antitüberküloz tedavinin 14. gününden itibaren ateşi düştü ve tekrar ateş gözlenmedi. Takibinde genel durumu düzelen, hepatosplenomegalisi gerileyen, oral alımı düzelen ve vital bulguları stabil hale gelen hasta antitüberküloz tedavinin 35. gününde poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Poliklinikten takibine devam edilen hastanın tedavisine ikinci ayın sonundan itibaren rifampisin 20 mg/kg + izoniyazid 10 mg/kg olarak devam edildi ve tedavisi 12 aya tamamlandı. Üçüncü ayda hastamızın hepatosplenomegalisi tamamen düzeldi ve takiplerinde ek bir şikayeti olmadı.

TARTIŞMA

Sunulan bu olguda, üç aylık bir kız çocuğuna uygulanan BCG aşısı sonrası nadir gelişen bir disemine BCG enfeksiyonu ortaya çıkmış ve bu tablonun zemininde yatan KGH tespit edilmiştir. Bu olgu, BCG aşısının ardından ortaya çıkan BCG ile ilişkili hastalıkların temelinde var olan bir immün yetmezlik durumunu düşündürmesi ve aşılamadan önce değerlendirme yapılmasının gerektiğini vurgulamaktadır.

BCG aşısı, çocukları miliyer TB ve TB menenjitinden korumak amacıyla kullanılmakla birlikte, akciğer tüberkülozuna karşı etkinliği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır². Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerisiyle 1948 yılından itibaren tüm dünyada aşılama kampanyaları başlatılmıştır³. DSÖ, tüberküloz açısından yüksek endemik ülkelerde tek doz BCG aşısını tüm bebekler için önermektedir⁴. BCG aşısı çoğu çocuk için zararsız olup, aşırıya bağlı gelişen komplikasyonlar nadirdir. Bununla birlikte aşı sonrası sağlıklı bebekler arasında 1/1.000.000 oranında disemine enfeksiyon gelişme riski mevcuttur⁵. Bu oran, altta yatan immün yetmezlik varlığında daha da artış göstermektedir. Pürülan lenfadenit, aşı sonrası en sık (0.9/1000) karşılaşılan komplikasyondur⁶.

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) taşıyıcısı olan çocuklarda BCG aşısı kontrendikedir ve BCG'nin sebep olduğu komplikasyonlar çoğunlukla aşı sonrası ilk bir yıl içinde gelişmektedir¹⁰. Disemine BCG enfeksiyonu bunlar içinde en ciddi tablo olup, ilk yılın dışında ilerleyen yaşlarda da görülebilir. Literatürde, 4 yaşında KGH tanısı konulan ve 25 yaşında aksiller lenfadenopati gelişen bir hastada *M.bovis* izole edildiği bildirilmiştir¹¹. Yine 12 yaşında tekrarlayan disemine enfeksiyonu olan bir çocuk genetik olarak incelenmiş ve KGH tanısı aldığı rapor edilmiştir¹². Olgumuz, aşıdan 15 gün sonra sol aksiller lenfadenopati ve 25 gün sonra ateş yüksekliği ile ortaya çıkan, beraberinde multipl lenfadenopati ve batında serbest sıvı, hepatosplenomegali gelişen disemine BCG enfeksiyonu hastasıdır. Literatürde bildirilen diğer hastalar gibi, zeminde yatan immün yetmezlik durumu araştırılmış ve hastalığın ardından kısa süre sonra KGH tanısı konmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalarda, çocuklarda BCG aşısı sonrası gelişen mikobakteri enfeksiyonlarında immün yetmezliğin önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir^{13,14}. Bu çalışmalar arasında hastaların altta yatan bozuklukları; kombine immün yetmezlik, KGH, AIDS, diGeorge sendromu ve mikobakteriyel hastalıklara kalıtsal duyarlılık (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) olarak belirlenmiştir¹³⁻¹⁶.

Yapılan çalışmalar, ailesinde primer immün yetmezlik öyküsü bulunan yenidoğanların immün yetmezlik varlığı yönünden özenle araştırılması gerektiğini ve sonuçlar elde edilinceye kadar BCG başta olmak üzere canlı aşılarından kaçınmaları gerektiğini ortaya koymaktadır¹⁷. Çalışmamızda sunulan olguda ve ailesinde bilinen bir immün yetmezlik öyküsünün olmaması, BCG aşısının uygulanmasına neden olmuş, ardından gelişen disemine BCG enfeksiyonu tablosu sonrası KGH tanısı konulmuştur. Böyle durumlarda aile öyküsünün olmaması ve aşı öncesinde bebeklerin sağlıklı olması, doğabilecek bu tür sorunların önceden kestirilmesini güçleştirmektedir. Bu durum literatür incelendiğinde oldukça nadir karşılaşılmakta olup, klinik önemi nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur. Bununla birlikte, çalışmamızın önemli bir eksikliği, izole edilen bakterinin antimikobakteriyel ajanlara karşı duyarlılık testinin yapılamamış olmasıdır. *M.bovis* pirazinamide doğal olarak dirençli olduğundan tedavi rifampisin + izoniyazid + etambutol + streptomisin olarak düzenlenmiştir. Olgumuzun tedaviye kısa sürede olumlu yanıt vermiş olması, izole edilen *M.bovis* suşunun tedavide kullanılan ajanlara duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Ancak olası bir direnç nedeniyle bu gibi durumlarda duyarlılık testinin izole edilen her suş için yapılması büyük önem arz etmektedir. Sonuç olarak, BCG aşısı mikobakterilerin neden olduğu hayatı tehdit edici enfeksiyonlardan korunmak amacıyla yapılan güvenilir bir aşıdır; ancak altta yatan immün yetmezlik varlığında gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle, aşı uygulamasından önce bu tür durumların belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review. *Tuber Lung Dis* 1992; 73(5): 252-61.
2. Han TI, Kim WA, Weon KM. Disseminated BCG infection in a patient with severe combined immunodeficiency. *Korean J Radiol* 2000; 1(2): 114-7.
3. Yalçın S. Tüberküloz aşıları. *Katkı Derg* 2006; 28(5-6): 554-72.

4. World Health Organization. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/bcg/immunocompromised/Dec_2006/en/.
5. Grange JM. Complications of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. *Commun Dis Public Health* 1998; 1(2): 84-8.
6. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993; 82(12): 1043-52.
7. Deffert C, Cachat J, Krause KH. Phagocyte NADPH oxidase, chronic granulomatous disease and mycobacterial infections. *Cell Microbiol* 2014; 16(8): 1168-78.
8. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38(1): 3-10.
9. Lee PP, Chan KW, Jiang L, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(3): 224-30.
10. Ying W, Sun J, Liu D, et al. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. *PLoS One* 2014; 9(4): e94485.
11. Kusuvara K, Ohga S, Hoshina T, et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox- chronic granulomatous disease 25 years after vaccination. *Eur J Pediatr* 2009; 168(6): 745-7.
12. Bustamante J, Aksu G, Vogt G, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(1): 32-8.
13. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995; 346(8974): 581.
14. Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD, Rezaei N. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 2012; 64(6): 543-54.
15. Sandoval-Ramirez E, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Zamora-Chávez A, et al. Disseminated tuberculosis in an infant with IFN γ -IL-12/IL 23 axis defect. *Rev Alerg Mex* 2012; 59(2): 86-92.
16. Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, Parvaneh N. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr* 2008; 54(6): 413-6.
17. Xu H, Tian W, Li SJ, et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland china. *J Clin Immunol* 2014; 34(6): 633-41.