

AGATA WASILEWSKA, *LIDIA ZAWADZKA-GŁOS

Nietypowa zmiana okolicy nadobojczykowej u 3-miesięcznej dziewczynki – opis przypadku

Unusual lesion of the right supraclavicular region in a 3 month old baby – case report

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Lidia Zawadzka-Głós

Summary

BCG has been one of the most frequently performed vaccinations around the world. Adverse events following immunization (AEFI) are quite rare. The most common AEFI are local and include inflammatory changes in the vaccination injection site. Less commonly they affect local lymph nodes.

The aim of the study was to present a case of a three month old child with purulent inflammation of the right supraclavicular lymph node being an adverse event after BCG vaccination.

We present clinical course, additional test and microbiological tests results of the child. The paper discusses the diagnosis and therapeutic options of BCG-associated AEFI.

Diagnosis of AEFI was based on symptoms, clinical course and additional test results. Unfortunately neither microbiological nor genetic tests results supported the diagnosis.

Diagnosis and management of BCG vaccine adverse events remains important for pediatricians and ENT specialists. Making a diagnosis may appear to be a complicated process. Knowledge of the symptoms and clinical course is helpful. Watchful waiting approach is recommended.

Keywords

BCG vaccination, adverse events following immunization, AEFI, BCG-itis, lymphadenopathy, children, granulation

WSTĘP

Guz okolicy nadobojczykowej może stanowić objaw wielu schorzeń miejscowych, a także ogólnych.

W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę następujące przyczyny: zaburzenia rozwojowe, stany zapalne, guzy układu chłonnego szyi, guzy pochodzenia nerwowego, naczyniowego i gruczołowego (1).

Ze względu na wiek dziecka zmianę w pierwszej kolejności należałoby różnicować z zakażeniami bakteryjnymi swoistymi lub nieswoistymi. Wśród nieswoistych dominuje zakażenie paciorkowcem grupy A (u niemowląt także B) oraz *Staphylococcus aureus*.

Z zakażeń swoistych różnicujemy przede wszystkim z gruźlicą. Wtórne zajęcie węzłów chłonnych według literatury stanowi 21% przypadków gruźlicy pozapłucnej, najczęściej są to węzły szyjne ze względu na wtargnięcie prątką drogą pokarmową.

Należy wziąć pod uwagę chorobę kociego pazura wywołaną przez bakterię *Bartonella henselae*, zakażenie prątkiem atypowym i promienicę. W tych zakażeniach typowe jest powolne pojawienie się chełbotania i rozmiękania węzłów chłonnych (2).

Należy także wziąć pod uwagę nadkażoną przetokę lub torbiel boczną szyi najczęściej z II, ale także z III lub IV kieszonki skrzelowej lub według innej teorii rozwijającą się z pozostałości nabłonkowych w obrębie węzłów chłonnych szyi (1, 3).

Spośród innych wrodzonych guzów szyi wyróżniamy: malformacje naczyniowe i naczyniaki (także chłonne), torbiel grasiczą i torbiel skórzastą (potworkniaka).

Wśród guzów nowotworowych łagodnych: tłuszczaki, nerwiakowłókniaki i nerwiaki osłonkowe. Nowotwory złośliwe, które manifestują się w postaci guza na szyi, to: ziarnica złośliwa, chłoniaki niezziarnicze, białaczki, neuroblastoma, mięsaki (4, 5).

U dzieci może także dojść do przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych szyi w raku nosogardła lub tarczycy.

OPIS PRZYPADKU

Trzymiesięczna dziewczynka (CI, 37 Hbd, cc ze względu na owinięcie pępowiną, 3000 g, 10 AS) została przyjęta do Oddziału Pediatrii z powodu zmiany guzowatej okolicy nadobojczykowej lewej. W wywiadzie od 1,5 miesiąca zmiana wielkości 1,5 x 2 cm wyniesiona ponad skórę, zaczerwieniona (ryc. 1).

Do czasu zgłoszenia się na diagnostykę zmiana nie powiększała się, jedynie skóra nad zmianą zaczerwieniła się. Zmiana była nietkliwa. Nie obserwowano gorączki, gorszego przybierania na masie ciała ani innych niepokojących objawów. Dodatkowo w wywiadzie w rtg klatki piersiowej stwierdzono złamanie obojczyka lewego (poporodowe).

Dziewczynka dotychczas zdrowa, bez leków na stałe, szczepiona zgodnie z kalendarzem szczepień.

W badaniu USG stwierdzono zmianę miękdotkankową/gęsty płyn o wymiarach 17 x 17 x 11 mm. Głębsza część zmiany w postaci pasma sięgała obojczyka. Po badaniu USG pojawiło się podsączenie wydzieliny śluzowo-ropnej ze zmiany.

Ze względu na sąsiedztwo zmiany i jej komunikację z obojczykiem widoczną w badaniu USG, jako rozpoznanie rozważano powikłanie lub proces naprawczy po złamaniu obojczyka (staw rzekomy, kostnina). W konsultacji ortopedycznej nie potwierdzono powyższej przyczyny (ryc. 2a, b).

W badaniach laboratoryjnych: morfologia z rozmazem, CRP, rozmaz ręczny – bez nieprawidłowości. Włączono antybiotykoterapię – *i.v.* amoksyliny z kwasem klawulanowym. W ciągu 10 dni terapii nie uzyskano poprawy miejscowej. W posiewie pobranym ze zmiany wyhodowano *S. epidermidis* (zanieczyszczenie).

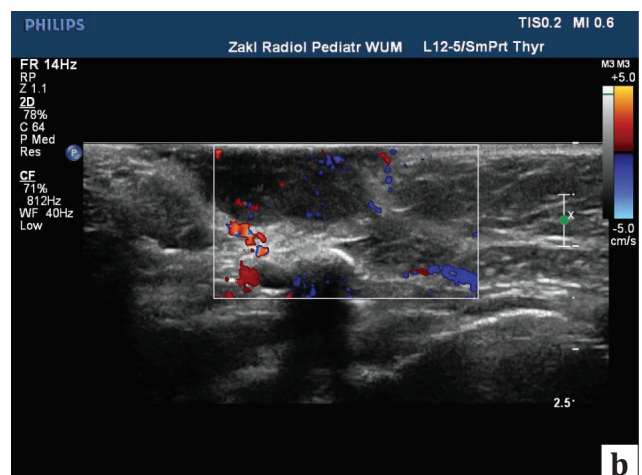
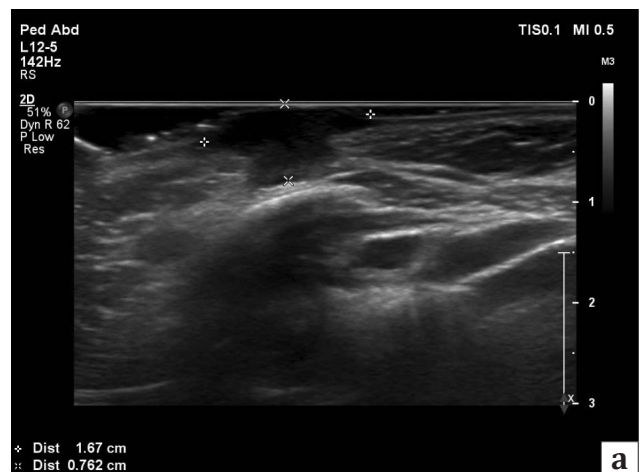


Ryc. 1. Morfologia zmiany nadobojczykowej

W trakcie konsultacji laryngologicznej pobrano w znieczuleniu miejscowym fragment tkanki do badania histopatologicznego, w którym potwierdzono ziarninę zapalną z martwicą. Pełny wynik badania: drobny fragment tkanki ziarninowej z polami martwicy, skąpym naciekiem ropnym i obecnością komórek olbrzymich oraz piankowatych histiocytozów wykazujących obecność CD68, PGM-1, a ujemną reakcję dla białka S-100 oraz Langeriny, CD1a, c-kit i czynnika XIII.

Ponownie pobrano treść ropną w kierunku gruźlicy. Bakteriostopia oraz badanie sondą genetyczną były ujemne. W kolejnych dniach dziewczynkę dodatkowo konsultowano pulmonologicznie. Na podstawie wywiadu, charakterystycznego obrazu zmiany, braku nieprawidłowości w badaniach krwi oraz dobrego stanu ogólnego dziecka rozpoznano niepożądany odczyn po szczepieniu BCG. Klinicznie w trakcie kontroli ambulatoryjnej 5 tygodni po hospitalizacji odnotowano miejscową poprawę. Zmiana była bardziej płaska, bliznowata, nadal zaczerwieniona, wielkości 20 x 7 mm. Po 3 tygodniach od zakończenia hospitalizacji dziewczynka przeżyła zakażenie przewodu pokarmowego o etiologii *E. coli*. Przyjmowała nifuroksazyd ambulatoryjnie, po którym zaobserwowano poprawę.

Wynik hodowli bakteryjnej treści ze zmiany uzyskany po 11 tygodniach od pobrania nie potwierdził obecności



Ryc. 2a, b. Obraz USG zmiany okolicy nadobojczykowej

prątków. Pacjentka pozostaje pod baczna opieką Poradni Pulmonologicznej.

DYSKUSJA

Obowiązkowy program szczepień budzi u niewielkiej, aczkolwiek głośno manifestującej swoje zdanie części społeczeństwa wiele kontrowersji. Dyskusja dotyczy rzekomych lub faktycznych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Faktem jest, iż występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych, czyli NOP, jest czynnikiem działającym na niekorzyść szczepionek.

Szczepionka BCG jest jedną z najbardziej reakto-gennych szczepionek (6). Nie stosuje się jej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami odporności oraz zakażeniem HIV, gdyż grozi to uogólnionym wielonarządowym zakażeniem prątkiem bydłym (*M. bovis*). Zakażenie może przejść także w charakter przewlekły z uogólnionym rozrostem ziarniny (6, 7).

Nazwany od nazwisk odkrywców szczep *Bacillus Calmette-Guérin* utracił swoją zjadliwość na drodze mutacji i delecji w genomie na skutek wielokrotnego pasażowania szczepów i stanowi materiał wszystkich szczepionek przeciw gruźlicy na świecie (7-9). W Polsce stosuje się podszczep brazylijski BCG Moreau (7) charakteryzujący się między innymi mniejszą zjadliwością i alergiennością od innych podszczepów.

Normalna reakcja na śródskórne podanie szczepionki w ciągu 24 godzin po urodzeniu obejmuje pojawienie się obrzęku i zaczerwienienia w miejscu podania śródskórnego po kilku tygodniach od podania, następnie pojawia się mała krostka lub owrzodzenie gojące się samoistnie i pozostawiające bliznę w okresie kilku miesięcy po szczepieniu. Lokalne powiększenie węzłów chłonnych pachowych mniejsze niż do 1 cm należy do normalnej reakcji poszczepiennej (10-12). W przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie szczepienie odracza się do momentu uzyskania masy ciała powyżej 2000 g.

Niepożądane odczyny poszczepienne występujące często obejmują:

- w miejscu szczepienia: przedwczesne pojawienie się odczynu (fenomen Kocha), owrzodzenie lub zmiana ropna w miejscu podania o średnicy przekraczającej 10 mm, ropień podskórny w miejscu szczepienia,
- poza miejscem szczepienia: powiększenie węzłów chłonnych o średnicy ponad 10 mm bądź ropne zmiany okolicznych węzłów chłonnych występują z częstością 0,02-10% pomiędzy 1. a 5. miesiącem od szczepienia. Węzły mogą osiągać znaczne wielkości, nawet do rozmiaru śliwki. W około połowie przypadków, tj. u 1/1000-1/10 000 wszystkich szczepionych, dochodzi do rozmiękania z tworzeniem przetok (13). Zajęte węzły to węzły dołu pachowego, nadobojczykowe, bardzo rzadko szyjne (7, 10-12, 14). Pacjent jest w ogólnie dobrej kondycji bez cech uogólnionego stanu zapalnego, bez uogólnionej limfadenopatii. Wyniki podstawowych badań krwi są prawidłowe.

Postępowanie w powyższych przypadkach obejmuje: obserwację w warunkach ambulatoryjnych lub punkcję zro-piałego węzła (13), ostatecznie chirurgiczne usunięcie węzła z przetoką skórną (15). Stosowanie leków przeciwprątkowych nie przyspiesza procesu gojenia (15), aczkolwiek literatura

podaje korzystny wpływ miejscowego podania izoniazydu do zmiany (13).

Zmiany uogólnione obejmują: rozsiew wielonarządowy (prosówka BCG), zapalenie kości i szpiku, toczeń (15). Częstość takich odczynów jest bardzo rzadka i wynosi 1-10/mln zaszczepionych (7).

Literatura przytacza również bardziej nietypowe powikłania po szczepieniu BCG, takie jak martwica kości ramiennej (16) lub zakażenie stawu biodrowego (7).

Należy podkreślić, że niepożądane odczyny poszczepienne mogą wystąpić nawet kilka lat po szczepieniu, co znacznie utrudnia postawienie rozpoznania. Opisano przypadek uogólnionej infekcji BCG u chorego zakażonego HIV 30 lat po szczepieniu (17).

Obecność odczynu poszczepiennego o charakterze ziarniny zapalnej zlokalizowanej nie stanowi przeciwwskazania do dalszych szczepień zgodnie z kalendarzem szczepień, nie zmniejsza również skuteczności zastosowanego szczepienia.

Zmiana goi się zwykle samoistnie po kilku miesiącach. W większości przypadków nie wymaga dodatkowego leczenia. Postępowanie obejmuje zwykle obserwację progresji zmiany w warunkach ambulatoryjnych. Diagnostyka mikrobiologiczna zmiany obejmuje metody stosowane standardowo w diagnostyce *Mycobacterium*. Mikrobiologiczne potwierdzenie zakażenia (posiew na podłoże hodowlane i wyhodowanie prątków) uważane jest za złoty standard diagnostyki.

Materiałami wykorzystywanymi w diagnostyce laboratoryjnej gruźlicy są m.in. próbki pochodzące z układu oddechowego, płyny i wydaliny, krew lub biopsaty tkanek. Na uzyskanie widocznych gołym okiem kolonii prątków oczekuje się przez okres od 2 do 6-10 tygodni.

Pierwszym etapem diagnostyki laboratoryjnej gruźlicy jest analiza mikroskopowa (bakterioskopia – AFB) pobranych od pacjenta próbek. Pobrane materiały barwi się zwykle metodą Ziehl-Neelsena i ogląda pod mikroskopem świetlnym lub po wybarwieniu auraminą-rodaminą w mikroskopie fluorescencyjnym w poszukiwaniu komórek kwasoopornych, których obecność jest wstępnym dowodem zakażenia mykobakteriami z czułością 55-90% i swoistością do 95%.

Wyhodowanie prątków gruźlicy na pożywkach bakteriologicznych z materiału pobranego od chorego jest najbardziej pewnym i obiektywnym dowodem na rozpoznanie gruźlicy. Posiewy wykonuje się na pożywkach jajowych (Löwensteina-Jensena – L-J) i pożywkach płynnych (np. Middlebrooka). Obserwowana jest szybkość wzrostu kolonii oraz ich zdolność do tworzenia pigmentu. Pełna diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy metodami konwencjonalnymi (hodowla, identyfikacja gatunku, ocena lekowrażliwości) trwa od 2 do 4 miesięcy (7, 18, 19). Metoda charakteryzuje się czułością 65-80% i swoistością powyżej 95%.

Dostępny jest szereg nowych systemów hodowli: Septi-Chek AFB, MGIT, MB Redox, umożliwiających ocenę lekowrażliwości prątków, ich typowanie oraz automatyczne systemy hodowli BACTEC, Mb/BACT umożliwiające skrócenie czasu oczekiwania na wynik do 7-8 dni, a także umożliwiające rozróżnienie oraz ocenę wrażliwości prątków na leki przeciwgruźlicze (18, 19).

Metody molekularne, tj. testy genetyczne, umożliwiają bardzo szybko uzyskanie wyniku badania zaledwie w ciągu kilku godzin z wysoką czułością i swoistością sięgającą 95%. Do metod tych należy zastosowanie sond genetycznych (technika identyfikacji mikroorganizmów polegająca na hybrydacji kwasów nukleinowych danego mikroorganizmu z komplementarną, wyznakowaną sondą genetyczną). Dostępne są sondy dla 5 gatunków prątków, w tym dla *Mycobacterium tuberculosis*. Inną metodą jest amplifikacja kwasów nukleinowych (gł. PCR) pozwalająca na amplifikację wybranego fragmentu DNA, rRNA lub mRNA (który wykrywa się następnie przy pomocy sondy genetycznej lub elektroforezy). Metody genetyczne nie są pozbawione wad – gdy w badanym materiale od chorego obecne są inhibitory reakcji amplifikacji, można uzyskać wyniki fałszywie ujemne (18).

Badanie mikroskopowe i posiew na pożywkach hodowlanych (płynnych i stałych) muszą być wykonane w każdym przypadku podejrzenia gruźlicy, również przy dodatnim wyniku badania genetycznego.

Metody immunologiczne i chromatograficzne mają jedynie charakter pomocniczy (18, 19).

Algorytm postępowania diagnostycznego w celu identyfikacji *M. bovis* BCG został zaproponowany w pracy Zwolskiej i wsp. (7) i obejmuje on:

- posiew w kierunku bakteriologii ogólnej w celu wykluczenia zakażenia bakteriami Gram(+) i Gram(-),
- posiew w kierunku prątków w systemach Bactec (do 6 tyg.), badanie genetyczne (1 dzień),
- typowanie gatunkowe w chromatografii HPLC, test wrażliwości na pirazinamid (PZA) w systemie Bactec-460 TB. Ostatni etap proponuje się wykonać po przesłaniu szczepu do Krajowego Referencyjnego Laboratorium Prątka (5-7 dni).

WNIOSKI

Diagnostyka odczynów poszczepiennych jest procesem długotrwałym. Bardzo ważne jest, oprócz pozyskania wyniku mikrobiologicznego, objęcie pacjenta opieką i baczna obserwacja w warunkach ambulatoryjnych, mając na uwadze wszystkie przyczyny mogące powodować powiększenie regionalnych węzłów chłonnych, włączając zakażenia, przyczyny wrodzone oraz rozrost nowotworowy.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Lidia Zawadzka-Głós
Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-97-21
e-mail: laryngologia@litewska.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Janczewski G, Bruzgielewicz A, Held-Ziółkowska M et al.: Guz szyi. [W:] Janczewski G (red.): Otolaryngologia praktyczna. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2005: 581-586.
2. Friedman AM: Diagnostyka i leczenie limfadenopatii u dzieci. *Pediatrics po Dyplomie* 2010; 14(1): 36-43.
3. Skotnicka B, Zielnik-Jurkiewicz B, Castelnovo P et al.: Torbiele i przetoki szyi. [W:] Gryczyńska D (red.): Otolaryngologia dziecięca. Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2007: 456-467.
4. Ryczer T, Zawadzka-Głós L, Sobczyk K: Wrodzone anomalie szyi u dzieci: torbiele i przetoki szyi. *Nowa Pediat* 2014; 3: 78-81.
5. Wojnar A: Nowotwory u dzieci. *ALMA MATER* 2010/2011; 130-131: 50-51.
6. Taraszkiewicz F, Bogus-Parafieniuk W, Ołdak E, Sulik A: Adverse events following immunization: AEFI in 17 children between 0 and 2 years of age. *Przegl Epidemiol* 1994; 48(4): 505-509.
7. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopeć E, Zabost A et al.: Modern microbiological methods in diagnosis of adverse reactions after BCG vaccination. Case reports. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72: 505-511.
8. Stopnop.pl.
9. Al-Hammadi S, Alsuwaidi AR, Alshamsi ET et al.: Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infections in infants with immunodeficiency. *BMC Res Notes* 2017; 10(1): 177.
10. Pankowska A, Rozniecki J: Complications after BCG vaccination in the urban section of Łódź in the Years 1994-5. *Pneumonol Alergol Pol* 1997; 65(11-12): 761-766.
11. Henry AJ, Dey A, Beard FH et al.: Adverse events following immunization with bacilli Calmette-Guerin vaccination: baseline data to inform monitoring in Austria following introduction of new unregistered BCG vaccine. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016; 40(4): E470-E474.
12. Nissen TN, Birk NM, Kjaergaard J et al.: Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine* 2016; 34(22): 2477-2482.
13. Komorowska-Piotrowska A, Bielecka T, Feleszko W: Rozpoznawanie i leczenie niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG. *Terapia – Pediatrya* Luty 2015: 62-65.

14. Tam PK, Stroebel AB, Saing H et al.: Caseating regional lymphadenitis complicating BCG vaccination: a report of 6 cases. *Arch Dis Child* 1982; 57(12): 952-954.
15. Hengster P, Sölder B, Fille M, Menardi G: Surgical treatment of bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis. *World J Surg* 1997; 21(5): 520-523.
16. Al-Arabi KM, Al-Khider ME, Sadiq S: Osteitis of the humerus following BCG vaccination. *Tubercle* 1984; 65(4): 305-307.
17. Armbruster C, Junker W, Vetter. N et al.: Disseminated Bacille Calmette-Guerin infection in an AIDS patients 30 years after BCG vaccination. *J Infec Dis* 1990; 162: 1216 (Letter).
18. Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z: Mikrobiologiczna diagnostyka gruźlicy oraz zasady ochrony pacjentów i pracowników przed zakażeniami wywołanymi prątkami gruźlicy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa 2014.
19. Pendzich J, Maksymowicz-Mazur W, Kozielski J: Progress in contemporary tuberculosis laboratory diagnostics. *Diagn Lab* 2011; 47(4): 439-446.

nadesłano: 08.11.2017

zaakceptowano do druku: 30.11.2017