

## گزارش ۸ مورد سل منتشر ناشی از تلقیح واکسن ب.ث.ژ در مرکز طبی کودکان تهران طی سال‌های ۷۶-۸۰

عبدالله کریمی (M.D.) \* علیرضا ناطقیان (M.D.) \*\* ستاره ممیسی (M.D.)  
\*\*\*

### چکیده

سابقه و هدف : سل منتشر ناشی از تلقیح واکسن ب.ث.ژ عارضه بسیار نادر و خطرناکی است که معمولاً در افراد دچار نقص ایمنی رخ می‌دهد. هدف از این تحقیق، تعیین خصوصیات بالینی، رادیولوژیک، آزمایشگاهی؛ عوامل زمینه‌ساز، و عوامل مربوط به پیش‌آگهی این بیماران جهت تشخیص هر چه سریعتر و شروع درمان مناسب می‌باشد. معرفی بیماران : نوع مطالعه به دلیل نادر بودن بیماری، به صورت گذشته‌نگر و از طریق مرور پرونده بیماران بود. در فاصله سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰ کلیه کودکانی که با تشخیص نهایی سل منتشر ناشی از تلقیح واکسن ب.ث.ژ ترخیص یا فوت شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از مجموع ۱۱ بیمار با تشخیص فوق، ۸ بیمار که دارای پرونده کامل بودند انتخاب و اطلاعات مربوطه به کمک پرسشنامه استخراج گردید.

یافته‌ها : ۵ پسر و ۳ دختر با محدوده سنی ۲/۵ تا ۳۲ ماه (با میانگین سنی ۱۱ ماه) مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران دچار لنفادنیت موضعی و فیستول حاوی ترشحات چرکی در زمان مراجعه بوده و فاصله متوسط این عارضه از زمان تلقیح واکسن، حدود ۱۰ هفته بود. همه بیماران دچار تب خفیف بوده و سایر علائم شایع بالینی شامل سرفه، تنگی نفس، ضایعات جلدی منتشر، بزرگی کبد و طحال بود. آزمون جلدی با محلول توبرکولین (P.P.D) در تمام بیماران منفی بود. در رادیوگرافی ریه تمام بیماران، کدورت‌های رتیکولر به خصوص در نواحی اطراف مדיاستن قابل مشاهده بود. آسپیراسیون مغز استخوان بیش از همه در تشخیص (کشت مثبت از نظر مایکوباکتریوم بویس یا ضایعات گرانولوماتوز یا نکروز کازئوز)، مفید واقع شد. تمام بیماران، درجاتی از نقص ایمنی داشتند که شایعترین آنها لنفوپنی و نقص سلول‌های T-helper و سپس کمبود «سلول‌های طبیعی کشته» و بیماری گرانولوماتوز مزمن بود. علی‌رغم شروع درمان با چهار دارو برای تمام بیماران، سه بیمار حین بستری با انعقاد منتشر داخل عروقی فوت نمودند.

استنتاج : وجود تب خفیف، ارگانومگالی، ضایعات جلدی منتشر و کاهش وزن در کودکانی که با لنفادنیت چرکی ناشی از واکسن ب.ث.ژ مراجعه می‌نمایند باید هشدار جدی جهت بستری و انجام بررسی‌های ایمونولوژیک و شروع سریع درمان باشد؛ مخصوصاً اگر واکنش جلدی به آزمون توبرکولین، منفی گزارش گردد. در دیگر فرزندان خانواده نیز باید بررسی‌های لازم را قبل از تزریق واکسن انجام داد.

واژه‌های کلیدی : سل، واکسن ب.ث.ژ

\* فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز  
\*\* فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران  
\*\*\* تهران - بلوار کشاورز - ساختمان شماره ۲ وزارت بهداشت و درمان آموزش پزشکی  
فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

در سه مورد، سابقه فوت حداقل یک فرزند خانواده به دلیل نامشخص و با تابلوی تنگی نفس و بزرگی طحال و کبد وجود داشت که در یک مورد، سابقه لنفادنیت چرکی طولانی مدت نیز وجود داشته است.

زمان تزریق واکسن در تمام موارد در بدو تولد بود و فقط یک مورد از آنها در ۴۵ روزگی واکسن گرفته بود. محل تزریق واکسن در ۵ مورد در دلتوئید راست و در سه مورد در سمت چپ بود خصوصیات محل تزریق، علایم و نشانه‌های بالینی و سیر آنها به ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ خلاصه شده‌اند.

## خصوصیات آزمایشگاهی

شمارش گلبول‌های سفید در بدو مراجعه به نسبت سن بیماران در ۷ بیمار، حد طبیعی یا لوکوسیتوز مختصر و در یک بیمار (که نهایتاً فوت نمود)، لوکوپنی را نشان داد. در ۲ بیمار نیز که نهایتاً فوت نمودند تدریجاً تعداد کل گلبول‌های سفید کاهش یافت. درصد سلول‌های نوتروفیل و لنفوسیت در این بیماران کاملاً متغیر ولی در مجموع غلبه نسبی با نوتروفیل‌ها بود. در سه بیمار فوت شده، افزایش درصد سلول‌های «باند» مشاهده شد، ولی در افراد با پاسخ درمانی بهتر، افزایش درصد مونوسیت‌ها یا لنفوسیت‌ها جلب توجه می‌نمود. از نظر هموگلوبین، تمام بیماران کم‌خونی داشتند ولی کم‌خونی شدید (هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی‌لیتر) فقط در سه بیماری که با انعقاد منتشر داخل عروقی فوت نمودند مشاهده گردید که همراه با ترومبوسیتوپنی نیز بود. در بقیه موارد، شمارش پلاکت در حد طبیعی بود.

گرچه واکسن ب.ث.ژ جزو کم‌خطرترین واکسن‌های مصرفی می‌باشد ولی سل منتشر ناشی از تزریق ب.ث.ژ (B.d)<sup>۱</sup> به صورت بسیار نادر و با میزان وقوعی حدود یک مورد در یک میلیون دوز تلقیحی رخ می‌دهد (۲،۱). این عارضه، خطرناکترین عارضه واکسن است و مرگ و میر بالایی دارد (۳،۱). با توجه به واکسیناسیون همگانی ب.ث.ژ از بدو تولد در کشور ما، آشنایی با علل زمینه‌ساز و خصوصیات بالینی این بیماران برای متخصصین کودکان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا علاوه بر اقدامات تشخیصی و درمانی به موقع برای بیمار مبتلا به نقص ایمنی اولیه، می‌توان جهت مشاوره ژنتیکی فرزندان بعدی اقدام به موقع به عمل آورد و حداقل از تزریق واکسن به فرزندان بعدی تا تعیین وضعیت ایمنی آنها خودداری نمود.

## شرح موارد

در طی یک دوره ۵ ساله (۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰) پرونده ۱۱ کودک با تشخیص نهایی B.d در مرکز طبی کودکان تهران که مرکزی ارجاعی از سراسر کشور به حساب می‌آید مورد بررسی قرار گرفت که سه مورد آنها به دلیل ناقص بودن پرونده، کنار گذاشته شدند. اطلاعات ۸ مورد باقیمانده به شرح زیر بوده است:

محدوده سنی بیماران در زمان بستری از ۲/۵ تا ۳۲ ماه (با میانگین سنی ۱۱ ماه) بود از نظر جنسیت، سه مورد مؤنث و پنج مورد مذکر بودند. هر ۸ مورد، ملیت ایرانی داشتند و سابقه تماس با سل نداشتند.

از نظر پیشینه بیماران، همگی سابقه زایمان و وزن هنگام تولد طبیعی داشتند و ۷ مورد حاصل ازدواج فامیلی بودند. زمان افتادن بندناف در همگی طبیعی بود.

## 1. BCG dissemination

جدول شماره ۱: خصوصیات محل تزریق واکسن ب.ث.ژ در زمان مراجعه بیماران مبتلا به BCG dissemination، مرکز طبی کودکان، ۱۳۷۶ الی ۱۳۸۰

بیماران	فاصله تلقیح (هفته) تا شروع عوارض موضعی	آدنویاتی موضعی زیربغلی و قسمت تزریق	آدنویاتی در ناحیه گردنی در همان سمت	زخم وسیع در محل تزریق	فیستول و ترشح چرکی از محل لنفادنیت	استئومیلیت موضعی
۱	۱۲	+ (راست)	+	+	+	-
۲	۶	+ (چپ)	+	-	+	-
۳	۱۶	+ (راست)	+	-	+	-
۴	۱۲	+ (چپ)	-	+	+	+
۵	۱۶	+ (راست)	-	+	+	+
۶	۲	+ (راست)	+	-	+	-
۷	۱۲	+ (راست)	-	+	+	-
۸	۳	+ (چپ)	-	-	+	+

\* متوسط فاصله زمانی تا شروع عوارض موضعی حدود ۱۰ هفته بوده است.

\*\* زخم محل تزریق، بسیار وسیع وید (بیمار مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن بود).

\*\*\* ضایعات استخوانی در گرافی جمجمه و سایر استخوان‌های بلند نیز گزارش گردید.

جدول شماره ۲: خصوصیات بالینی بیماران مبتلا به BCG dissemination، مرکز طبی کودکان، ۱۳۷۶ الی ۱۳۸۰

بیماران	سن (ماه)	جنس	نوع	واختلال رشد	کاهش وزن	زنانچه	لنفادنیت	سایر نشانه‌ها	هائوسپینومالی*	در روز ***	مدت ادامه تب	مدت بستری روز ****	فوت	تابلو فوت بیمار
۸	۲/۵	مذکر	+	+	+	+	+	بی‌حالی و ضعف	++	۳۰	۳۰	۳۰	+	
۷	۵	مونث	+	+	+	+	+	برفک دهان، رنگ پریدگی، بی‌حالی شدید	+++	۱۲	۱۲	۱۲	+	
۱	۶	مونث	+	+	-	-	-	سرفه و تنگی نفس پیشرونده به همراه ضایعات وزیکولر جلدی به خصوص در ناحیه پشت سر از ۲ ماه قبل	+++	۲۲	۱۴	۲۲	-	
۲	۷	مذکر	+	+	+	+	+	سرفه، راش‌های ماکولوپاپولر روی پوست شکم شبیه ایکتیوز، متعدد روی پوست سر و ساعد چپ	-	۶	۶	۶	+	
۳	۹	مذکر	+	+	-	-	-	سرفه و تنگی نفس پیشرونده به همراه ضایعات وزیکولر جلدی به خصوص در ناحیه پشت سر از ۲ ماه قبل	+++	۲۲	۱۴	۲۲	-	
۲	۷	مذکر	+	+	+	+	+	سرفه، راش‌های ماکولوپاپولر روی پوست شکم شبیه ایکتیوز، متعدد روی پوست سر و ساعد چپ	-	۶	۶	۶	+	
۳	۳۲	مونث	-	-	-	-	-	ضایعات پوستی ماکولوپاپولر، پنبشی و پورپوار در قسمت دیستان اندام‌ها	+	۷	۱۴	۷	-	
۴	۹	مذکر	+	+	-	-	-	ضایعات پوستی منتشر (ماکولوپاپولر و پوستولر روی تمام بدن)	++	۱۸	۱۴	۱۸	-	
۵	۹	مذکر	+	+	-	-	-	سرفه، سیانوز، استفراغ، کاندیدیازیس دهانی مقاوم از ۴ ماهگی	++	۲۰	۱۴	۲۰	-	
۶	۱۸	مذکر	+	+	+	+	+	ضعف و بی‌حالی	+	۱۸	۱۴	۱۸	-	
۷	۵	مونث	+	+	+	+	+	برفک دهان، رنگ پریدگی، بی‌حالی شدید	+++	۱۲	۱۲	۱۲	+	
۸	۲/۵	مذکر	+	+	+	+	+	بیماری و ضعف	++	۳۰	۳۰	۳۰	+	

\* تب بیماران در تمام موارد در زمان مراجعه کمتر از ۳۸/۵ درجه سانتیگراد بوده است.

\*\* لبه کبد و طحال کمتر از ۴ سانتی متر زیر لبه‌های دنده / لبه کبد و طحال حدود ۴-۵ سانتی متر زیر لبه‌های دنده / \*\*\* لبه کبد و طحال بیش از ۶ سانتی متر زیر لبه‌های دنده

\*\*\* متوسط زمانی تا قطع تب، ۱۴ روز بوده است.

\*\*\*\* متوسط زمانی تا ترخیص یا فوت، حدود ۱۷ روز بوده است

(CD19 و CD21 ، CD16-56 ، CD45R0 ، CD119) در حد طبیعی گزارش گردید.

آزمون نیتروبلوتترازولیوم (N.B.T test) در یک مورد شدیداً مختل بود و از آنجا که این نتیجه با روش Chemiluminescence نیز تأیید گردید، بیماری گرانولوماتوز مزمن تشخیص داده شد و بیمار نیز فوت گردید.

خصوصیات رادیولوژیک راددیوگرافی ریه در ۷ مورد، انفیلتراسیونهای ناشی از درگیری پارانشیم ریه و حالت رتیکولر، به خصوص در نواحی اطراف مدیاستن را نشان داد. سایر یافته‌های شامل کوچک بودن اندازه سایه تیموس (۳ مورد)، آدنوپاتی ناف ریه (۱ مورد)، و وجود مایع جنبی (۱ مورد) بود. در موارد منجر به فوت، کدورت‌های آتلکتاتیک نیز گزارش شد.

تغییرات استخوانی (واکنش پریوستی در استخوان بازو در ناحیه متافیز و دیافیز دال بر استئومیلیت) در دو مورد مشاهده گردید؛ همزمان ضایعات Lytic در یک مورد در استخوان‌های بلند و همچنین استخوان جمجمه نیز گزارش شد.

در سونوگرافی شکم که در ۵ مورد انجام شده بود، در ۴ مورد بزرگی کبد و طحال با اکوژنیسته نسبتاً خشن گزارش شد. در دو مورد، لنفادنوپاتی متعدد پارآنورتیک، مزانتریک، لگنی و خلف صفاقی مشاهده گردید.

مشخصات پاتولوژی میکروبیولوژی در رنگ‌آمیزی گستره انجام شده از ترشحات فیستول محل مجاور واکسن، در ۷ مورد باسیل اسیدفاست (Acid fast bacillus) به کمک رنگ‌آمیزی ذیل نیلسون (Ziehl-Welson) دیده شد. ولی نمونه هشتم،

ESR<sup>۱</sup> در تمام بیماران به درجاتی افزایش داشته و به طور متوسط در حدود ۳۵ میلی‌متر در ساعت اول، گزارش گردید. CRP<sup>۲</sup> نیز در موارد چک شده، مثبت بوده است.

آزمون‌های عملکرد کبد، در نیمی از بیماران افزایش آنزیم‌های کبدی، اختلال PT<sup>۳</sup> و PTT<sup>۴</sup>؛ کاهش پروتئین و آلبومین سرم و افزایش نسبت آلبومین و گلوبولین را نشان داد که از این چهار مورد، سه مورد منجر به فوت شد. نتایج کشت‌های ادرار و خون بیماران بر روی محیط معمولی، منفی بود. آزمون جلدی توبرکولین با روش استاندارد برای تمام بیماران انجام شد که در تمام موارد یا منفی (کمتر از ۱۰ میلی‌متر) بوده یا واکنش نشان نداد.

بررسی‌های ایمنولوژیک به‌جز در یک مورد که به دلیل فوت زود هنگام بیمار بررسی سیستم ایمنی امکان‌پذیر نشد، در ۷ مورد بررسی‌های ایمنولوژیک انجام گرفت که نتایج آن به شرح زیر بود.

سطح ایمنونوگلوبین‌ها و مقادیر اجزاء سیستم کمپلمان در تمام بیماران در حد طبیعی بود. در بررسی فلوسیتومتری شاخص‌های CD3 ، CD4 و CD8 و نسبت CD4/CD8 در پنج مورد از هفت مورد کاهش نشان داد که نشانه کاهش سلول‌های T-helper و کاهش کلی سلول‌های T می‌باشد. اما در یک مورد (که منجر به فوت نیز گردید) فقط کاهش CD8 دیده شد (N.K.C)<sup>۵</sup>.

سایر شاخص‌های بررسی شده (از جمله CD2 ،

1. Erythrocyte sedimentation rate
2. C-reactive protein
3. Prothrombin time
4. Partial thromboplasim time
5. Natural killer cell deficiency

کیفیت مناسبی نداشت. آسپیراسیون مغز استخوان در ۲ مورد گستره مثبت از نظر باسیل اسیدفاست، در یک مورد کشت مثبت مایکوباکتریوم بوویس، و در دو مورد ضایعات گرانولوماتوز با نکروز کازئوز را نشان داد. در موارد منجر به فوت، کاهش سلولاریته مغز استخوان مشهود بود. بررسی شیره معده، فقط در یک مورد باکتری اسیدفاست را نشان داد.

اتوپسی یانکروپسی انجام شده، در دو مورد از سه مورد فوت شده حاکی از ضایعات گرانولوماتوز منتشر در سیستم رتیکولو اندوتلیال به همراه گستره مثبت از نظر باسیل اسیدفاست و نیز شواهد انعقاد منتشر داخل عروقی بوده است. ضمناً در یک مورد، هیپوپلازی بافت تیموس نیز گزارش گردید.

اقدامات درمانی انجام شده در کلیه موارد درمان با ۴ دارو (ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول، استرپتومایسین و/یا پیرازینامید) آغاز گردید. در سه مورد، گاما انترفرون ( $\gamma$ -interferon) نیز به درمان اضافه شد که فقط یکی از آنها مورد شناخته شده بیماری گرانولوماتوز مزمن بود و در بقیه موارد به صورت تجربی شروع شده بود. همچنین در یک مورد منجر به فوت که دچار N.K.C deficiency شده بود، درمان با گاماگلوبولین داخل وریدی و فاکتور رشد کولونی‌های گرانولوسیت- ماکروفاژ<sup>۱</sup> نیز انجام گرفت که ظاهراً مؤثر نبود.

## بحث

واکسن ب.ث.ژ جزو قدیمی‌ترین واکسن‌هایی است که هنوز به طور وسیعی مصرف می‌شود. گرچه در مورد میزان تأثیر کلی آن اختلاف نظر وجود دارد (۴،۲۰۱) ولی متا آنالیز بررسی‌های موجود آن را در پیشگیری از درگیری ریوی حدود ۵۰ درصد و در فرم‌های خطرناک

بیماری (از جمله سل ارزنی و منتزیت سلی) حدود ۸۰ درصد مؤثر نشان داده است (۵،۲).

واکسن ب.ث.ژ جزو واکسن‌های نسبتاً بی‌خطر به حساب می‌آید. اگر از زخم موضعی و بافت جوشگاهی باقیمانده در محل تزریق بگذریم، شایعترین عارضه آن لنفادنیت موضعی در محل تزریق واکسن می‌باشد که غالباً گذرا بوده و بدون درمان خاصی بهبود می‌یابد (۷،۶،۲۰۱). در مورد بروز عوارض موضعی ناشی از واکسن، فاکتورهایی مانند دوز مصرفی، خاصیت تهاجمی (۹،۸،۷)؛ سوش مصرفی و روش تزریق (۷،۲) و سن دریافت کننده در زمان تزریق (۱۰) و همچنین فاکتورهای ایمونولوژیک و ژنتیکی مربوط به میزبان (۱۳،۱۲،۱۱) دخیل دانسته شده است.

اما بیماری منتشر ناشی از تزریق ب.پ.ژ (B.d) عارضه‌ای بسیار نادر است که وقوع آن را در حدود ۱ مورد در ۱ میلیون تزریق تخمین می‌زنند (۲،۱). طبق تعریف، به گسترش عفونت بالینی به حداقل ۲ ناحیه فراتر از منطقه تلقیح، B.d گفته می‌شود (۱۴). این واقعه به‌طور معمول در افراد دچار نقص ایمنی گزارش شده است (۱۵،۲۰۱). مثلاً در یک مطالعه که توسط Talbot و همکاران (۱۹۹۷) انجام شد، ۲۴ مورد از ۲۸ مورد گزارش شده در طی ۱۶ سال دوره بررسی دچار نقص ایمنی بوده‌اند (۳). البته گزارش‌های قدیمی از وقوع این عارضه در کودکان با ایمنی طبیعی نیز خبر داده‌اند (۱۶) و حتی برخی مطالعات جدید تا نیمی از بیماران را فاقد نقص ایمنی واضح مطرح نموده (۱۷،۱۴) و آنها را اشکال ایدیوپاتیک نامیده‌اند که البته برای آنها نیز نوعی زمینه همخوانی یا ژنتیک بدون طرح وراثتی خاص مطرح گردیده است. در مطالعه ما نیز از ۸ بیمار، در ۷ مورد سابقه ازدواج فامیلی وجود داشته که می‌تواند مؤید نقش همخوانی در بروز اثر عارضه بوده و نیاز به بررسی‌های بیشتر ژنتیکی را طلب می‌کند.

## 1. GM-CSF

در بررسی Talbot و همکاران (۱۹۹۷) حدود ۷۰ درصد از بیماران کمتر از ۲ سال سن داشتند و در مطالعه حاضر نیز میانگین سنی بیماران ۱۱ ماه بود (۳). شایعترین علائم بالینی به ترتیب شیوع شامل تب و کاهش وزن، درگیری موضعی یا منتشر غدد لنفاوی و به خصوص طول کشیدن لنفادنیت چرکی به همراه فیستولیزاسیون طولانی، انواع تظاهرات جلدی و درگیری بافت نرم و بزرگی کبد و طحال می‌باشند. درگیری کبد به شکل هپاتیت گرانولوماتوز می‌باشد (۲۳، ۱۴) که در بیماران مورد بررسی ما نیز شایعترین علائم به همین ترتیب بوده است. سایر تظاهرات بیماری شامل درگیری ریوی و علائم شبیه سیتیسمی یا سل ارزنی است (۱۵). عفونت‌های فرصت طلب ثانویه (به خصوص با ارگانسیم‌های جنس سالمونلا) درنیمی از بیماران گزارش شده است (۱۴). هرچند در بیماران مورد مطالعه ما نیز آنتی‌بیوتیک بعد از بررسی از نظر عفونت خونی شروع شده است ولی در هیچ کدام از موارد، کشت خون مثبت نشد که شاید تکنیک نامناسب در مراحل مختلف کشت خون، عامل منفی شدن کاذب آن بوده باشد.

استئومیلیت می‌تواند به‌طور مجزا یا به عنوان جزئی از B.d رخ دهد (۲۴، ۲). فرم مجزا امروزه با مصرف سوش‌های جدیدتر به مراتب کمتر گزارش می‌شود. شایعترین محل آن در اپی‌فیز استخوان‌های بلند به خصوص در استخوان بازوی مجاور محل تلقیح می‌باشد. البته گزارشاتی از درگیری استخوان‌های دور دست از جمله استخوان ران، جناغ یا انتهای تیبیا و مفصل مچ‌پا، متاکارپ‌ها و گاهی مهره‌ها به شکل ضایعات تخریبی (لیتیک) نیز وجود دارد (۲۵). در بیماران مورد مطالعه ما نیز در سه مورد، شواهد بالینی و/ یا رادیولوژیک استئومیلیت در استخوان‌های مجاور یا دوردست وجود داشت.

انواع مختلفی از ناقص ایمنی زمینه‌ساز B.d مطرح شده‌اند، از آن جمله بیماری گرانولوماتوز مزمن (۱۸، ۳)، نقص ایمنی توأم شدید و سندرم Hyper IgE (۱۹) و انواع مختلف ایمنی سلولی از جمله بیماری ایدز (۲۰، ۲۱) یا نقایص ایمنی سلولی ثانویه مثلاً مصرف واکسن ب.ث.ژ برای درمان سرطان مثانه بزرگسالان (۲۱). بدین ترتیب این واکسن برای افراد دچار نقص ایمنی منع مصرف دارد (۲، ۱).

در مطالعه حاضر، شایعترین نقایص ایمنی شامل کمبود سلول‌های T-helper و کمبود سلول‌های N.K یعنی نقص ایمنی سلولی و در درجه بعد، بیماری گرانولوماتوز مزمن (در یک مورد) بوده است. یعنی تمامی ۷ بیمار مورد بررسی، نوعی نقص ایمنی زمینه‌ای را نشان داده‌اند، اما سطح ایمونوگلوبولین‌ها و سیستم کمپلمان در حد طبیعی بوده است. لازم به یادآوری است که نارس بودن را نباید عامل خطر ساز برای B.d مطرح نمود (۲۲).

از نظر جنسیت، این عارضه در جنس مذکر شایعتر می‌باشد (۳) که شاید به دلیل شیوع بیشتر برخی نقایص ایمنی مادرزادی در جنس مذکر باشد. این مسأله در بیماران مورد مطالعه ما نیز صادق بوده است گرچه برای تعیین دقیق نقش جنسیت، نیاز به مطالعات بیشتر برای انجام آزمون‌های آماری احساس می‌شود.

زمان بروز می‌تواند از چند هفته تا چندین سال پس از تزریق واکسن باشد (۲، ۱). در این مطالعه متوسط مدت زمان تلقیح واکسن تا زمان بروز اولین عارضه، حدود ۱۰ هفته بود، البته عدم دسترسی به گزارشات مربوط به بزرگسالان اجزاه تعیین دقیق سن بروز این عارضه را نمی‌دهد و مسایل زمینه‌ساز بسیار متنوعی که در ایجاد این عارضه دخالت دارند، احتمال وقوع این عارضه را حتی تا ۳۰ سال پس از تلقیح محتمل می‌نمایند (۱).

تشخیص قطعی با جداسازی مایکوباکتریوم بوویس در بیمار علامت دار امکان پذیر است، اما این کار وقت گیر می باشد. تلاش های زیادی در جهت مشخص کردن سریع ارگانسیم و افتراق آن از مایکوباکتریوم های دیگر انجام شده که از آن جمله استفاده از روش P.C.R<sup>1</sup> (۲۶) و همچنین استفاده از آنتی بادی مونوکلونال برای تشخیص یک پروتئین ۲۵ کیلو دالتونی (مختص M.Bovis) می باشد (۲۷). اما یافتن گستره مثبت باسیل اسید فاست در حضور علائم بالینی فوق الذکر به خصوص (۱) درگیری دوطرفه ریه به خصوص در اطراف ناف ریه، (۲) ضایعات منتشر جلدی، و (۳) آبه های غیر معمول خصوصاً شکمی، در کنار عوارض موضعی در محل تزریق واکسن، پزشک را باید به چنین عارضه ای هدایت نماید.

از آنجا که غالب بیماران دچار لنفادنیت ساده ناشی از ب.ت.ژ با پاسخ جلدی قابل توجه در آزمون مانتو همراه هستند (۱۲،۷)، منفی بودن یا ضعیف بودن پاسخ جلدی نسبت به آزمون مانتو در بیماران دچار B.d نیز در تشخیص بیماری حایز اهمیت است.

گرچه در اشکال شدید سل منتشر ناشی از مایکوباکتریوم سلی (یعنی سل ارزنی) نیز احتمال منفی شدن آزمون جلدی وجود دارد (۱)، ولی فقدان تصویر سل ارزنی در گرافی ریه، فقدان سابقه تماس با مورد سل مسری و سابقه تزریق قبلی واکسن ب.ت.ژ، احتمال سل منتشر را برای تصویر بالینی فوق الذکر غیر محتمل می سازد. با این وجود متأسفانه غالباً در ابتدای مراجعه، امکان افتراق قطعی این بیماران از سل ارزنی وجود ندارد و تا آماده شدن نتایج آزمون های میکروبیولوژیک یا روش های فوق الذکر، ناگزیر از شروع درمان با چهار دارو (و حتی استفاده از پیرازینامید که مایکوباکتریوم بوویس ذاتاً به آن مقاوم است) می باشیم.

گرچه نتایج آزمون های آزمایشگاهی، یافته ویژه ای را در آزمایشات روتین نشان نمی دهد اما بروز پانسیتوپنی، افزایش سلول های باند، و اختلال آزمون های عملکرد کبدی را می توان فاکتورهایی نگران کننده از نظر پیش آگهی تلقی نمود.

در این مطالعه، آسپیراسیون مغز استخوان در تمام مواردی که انجام شده بود به تشخیص کمک شایان توجهی (هم از نظر گستره با رنگ آمیزی Ziehl-Neelson، هم کشت برای مایکوباکتریوم و هم بررسی پاتولوژی) نمود. هر چند بیوپسی از غدد لنفاوی درگیر؛ بررسی آبه های دوردست یا بیوپسی کبد نیز کمک کننده بود.

پاسخ درمانی در مجموع خوب نیست و مرگ و میر حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۵). از نظر درمانی، رژیم دارویی تثبیت شده ای وجود ندارد اما با توجه به خاصیت مهاجمی کم مایکوباکتریوم بوویس موجود در واکسن، مصرف حداقل دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین برای مدت طولانی (حداقل یکسال) توصیه شده است (۲۸،۲). بدیهی است درمان های جانبی در جهت اصلاح نقص زمینه ای (از جمله مصرف گاما انترفرون برای کمک به عملکرد ماکروفاژها در بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن) نیز ممکن است کمک کننده باشند (۱).

## سپاسگزاران

از سرکار خانم دکتر نیکفر، آقای دکتر هاشمیان و سرکار خانم عمادالاسلام که ما را در انجام این بررسی یاری دادند و نیز اعضای محترم هیأت علمی بخش عفونی مرکز طبی کودکان کمال تشکر و سپاسگزاری را داریم.

## 1. Multiplex polymerase chain reaction

فوق تخصصی عفونی کودکان، شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۱۳۸۰.

8. Alborzi A, banani S. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. *Arch Dis Child*. 1994; 71(5): 446-447.
  9. Levi DT, Aksenova VA, Zakirova NR, Aleksandrova NV. BCG vaccination: characteristics of drugs and causes of vaccinal complications. *Probl Tuberk*. 1999; (4): 4-7.
  10. Ildirim I, Sapan N, Cavusoglu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at thid month of life. *Arch-Dis-Child*. 1992; 67(1): 80-82.
  11. Nateghian A, Alborzi A, Golchin A, et al. Polymorphism of TNF-alpha promoter region in Iranian vacciness with BCG adenitis. *Scandinativian Journal of Immunology*. 2001, 54 (supplment 1): 112.
  12. Seth V, Kabra SK. Tubercular lymphadenitis. *Indian Journal of Ped*. 1995; 62(5): 565-570.
  13. Kamali E, Nateghian AR, Gharesi-Fard B, et al. Polymorphism of TNF-alpha promoter region in Iranian vaccinees with BCG adenitis. *Iranian J Med Sci*. 2001, 26: 22-27.
  14. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Altrare F, Stephan J, Turck D, et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics*. 1996; 98(4): 774-8.
- فهرست منابع
1. Strake J, Smith M. Tuberculosis. In: Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 4<sup>th</sup> ed. Saunedrs. Company; 1998. p. 1196-1239.
  2. Davidson P, Genshemier K, Melius J, et al. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tunerculosis in the United States. *CDC weekly reports and recommendations*. 1996 April; 26(45): 1-18.
  3. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6): 1139-46.
  4. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994; 271(9): 698-702.
  5. Thilothammal N, Krishnamurthy PV, Runyan DK, Banu K. Does BCG vaccine prevent tuberculous meningitis? *Archines of Disease in Childhood*. 1996; 74(2): 144-147.
  6. Szczuka I. Adverse event after BCG vaccination in Poland in the years 1994-1997. *Pneumonol Alergol Pol*. 1999; 67(5-6): 208-16.
  7. ناطقیان ع. مقایسه شدت پاسخ‌دهی واکسن ازدیاد حساسیت تأخیری با پلی‌مرفیسم ژنتیکی قطعه پروموتورژن TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به آدنیت ناشی از تزریق واکسن ب.ث.ژ. پایان‌نامه دوره



- effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 July; 81(1): F64-6.
23. Kumar PV, Banani SA. Fine needle aspiration findings in generalized post-Calmette-Guerin bacillus lymphadenitis presenting as an abdominal mass. *Acta Cytol.* 1994; 38(2): 165-8.
  24. Heydolph F, Merkel S, Brock C, Arnat R. BCG osteomyelitis and arthritis. *Z Erkr Atmungsorgane.* 1990; 175(2): 90-4.
  25. Bottiger M, Romanus V, de Verdier C, Boman G. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-itis. Experiences in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71(3): 471-8.
  26. Magdalena J, Supply P, Loch C. Specific differentiation between mycobacterium bovis BCG and virulent strains of the mycobacterium tuberculosis complex. *J Clin Microb.* 1998; 36(9): 2471-2476.
  27. Kumar D, Srivastava BS, Singh NB. Identification of a 25-KD protein of mycobacterium bovis BCG to distinguish BCG strains from mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microb.* 1996; 34(1): 224-226.
  28. Aljada I, Crane J, Corriere N, et al. Mycobacterium bovis BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(6): 2106-2108.
  15. Torriani R, Zimmermann A, Morell A. BCG sepsis as a fatal complication of BCG vaccination. *Schweiz Med Wochenschr.* 1979; 109(19):708-15.
  16. Katzir Z, Okon E, Ludmirski A, Sherman Y, Haae H. Generalized lymphadenitis following B.C.G. vaccination in an immunocompetent 12-year-old boy. *Eur J Pediatr.* 1984; 141(3): 165-7.
  17. Banac S, Franulovic J. Familial liability to complications after BCG vaccination. *Acta Paediatr.* 1997; 86(8): 899-902.
  18. Kobayashi Y, Komazawa Y, Kobayashi M, Matsumoto T, Sakura N, Ishikama K, et al. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. A report of a case and a review of the literature. *Clin Pediatr.* 1984; 23(10): 586-9.
  19. Pasic S, Lilic D, Pejnovic N, Simic R, Abinum M, Vojvodic D, et al. Disseminated Bacillus Calmetta-Guerin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr.* 1998; 87(6): 702-4.
  20. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, Francois A, Cornu G. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch of Dis Child.* 1988; 63(10): 1268-1269.
  21. Foster DR. Miliary tuberculosis: a complication of intravesical BCG treatment. *Australas Radiol.* 1998; 42(2): 167-8.
  22. Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, Paul VK, Deorari AK. Safety and