

(93)

Odwarstwienie siatkówki jako możliwe powikłanie po szczepieniu BCG w przebiegu retinopatii wcześniaczej – opis przypadku

The detachment of retina as possible complication after BCG vaccination during ROP – description of case

Monika Modrzejewska¹, Danuta Karczewicz¹, Agnieszka Kordek², Jacek Rudnicki², Ryszard Czajka²

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

² Z Katedry i Kliniki Położnictwa i Perinatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ryszard Czajka

Summary:

Purpose: The authors described the rare case of the progression of changes in the retina of child in course of retinopathy of prematurity. It happened after finished laser-treatment and full regression of changes of the retina. It seems that BCG vaccination done in 3-th month of life could reactivate the disease of the retina which caused total retina detachment of both eyes.

Material and methods: The ophthalmologic examination included: indirect ophthalmoscopy using Fisson ophthalmoscope, slit-lamp examination and USG B-mode examination, using USG Echo Scan 3300 Oculus with the head 10 MHz – performed during all control visits.

Results: The regular ophthalmologic examination enabled estimation of the dynamic of changes in the retina and correctness of treatment. In author's opinion, the secondary retina detachment in 3-th month of life could be associated with reaction post BCG vaccination.

Conclusions: Probably secondary inflammation after BCG vaccination could be the reason of reactivation of earlier treated with good results ROP. Possible vision complications should incline to take special ophthalmologic care of premature infants from high risk group (very low mass of the body or fetal immaturity). Decision of changing time of BCG vaccination in such group should be made by attending physician.

Słowa kluczowe:

retinopatia wcześniaków, odklejenie siatkówki, szczepienie BCG.

Key words:

retinopathy of prematurity (ROP), detachment of retina, vaccination of BCG.

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się wzrost przeżywalności noworodków z bardzo niską i skrajnie niską masą ciała. Jest to wynikiem wprowadzania na oddziałach neonatologicznych nowoczesnych technik medycznych utrzymujących przy życiu noworodki z dużą niedojrzałością płodową. Występowanie okulistycznych objawów retinopatii wcześniaczej (retinopathy of prematurity – ROP) jest związane z niedojrzałością tkanek oka, głównie siatkówki (1). Częstość występowania ROP związana jest między innymi z urodzeniową masą ciała i stopniem dojrzałości dziecka przy urodzeniu (wiek płodowy). Częstość występowania ROP waha się od 5,8% u wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie do 31,2% u wążących poniżej 1500 g oraz do 90% u wążących 750 g (2).

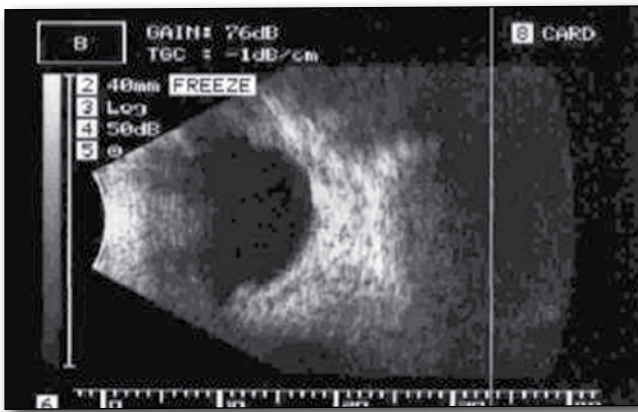
Ze względu na możliwość występowania powikłań wzrokowych w przebiegu ROP, mogących prowadzić nawet do utraty widzenia, istotne jest monitorowanie zmian siatkówkowych oraz wczesne leczenie panfotokoagulacją laserem diodowym. Leczenie laserem diodowym wykonuje się w każdym stadium czynnej retinopatii, najczęściej w stopniu 3. ROP lub wcześniej – w stadium 2/3 ROP, jeśli dodatkowo występują zmiany naczyniowe w postaci choroby plus. Po wykonaniu laseroterapii istot-

ne jest kontrolowanie stanu okulistycznego co 7 lub 14 dni do co najmniej 3. miesiąca życia dziecka. Następne kontrole ustala się w zależności od stanu miejscowego oka. Należy pamiętać, iż po zakończonym okresie leczenia laserowego istotna jest obserwacja okulistyczna i pediatryczna pacjenta, ponieważ stany zapalne innych narządów i tkanek mogą uaktywnić procesy prowadzące do zapalenia naczyń siatkówki lub błony naczyniowej i prowadzić do powikłań, takich jak np. wtórne odklejenie siatkówki. Takim czynnikiem ryzyka wikłającym ROP, obserwowanym przez nas w szczególnych przypadkach wcześniactwa, może być odczyn zapalny po szczepieniu BCG.

W niniejszym doniesieniu opisujemy przypadek gwałtownego pogorszenia stanu okulistycznego u 3-miesięcznego wcześniaka, u którego po zaszczepieniu BCG (według terminu kalendarza szczepień typowego dla noworodka donoszonego) zaobserwowano uaktywnienie zmian typu retinopatii wcześniaczej, które doprowadziły do całkowitej i nieodwracalnej utraty wzroku w obojgu oczach.

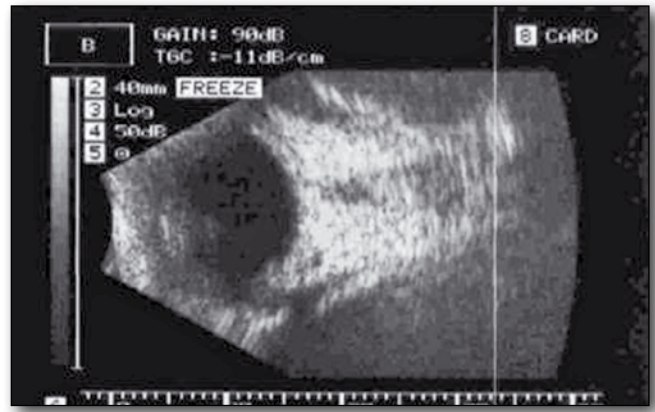
Opis przypadku

Niemowlę płci żeńskiej – wążące 700 g, urodzone w 26. tygodniu ciąży drogą cesarskiego cięcia (z powodu odklejenia



Ryc. 1A. Obraz USG B oka lewego (ROP 3) – 7 dni po panfotokoagulacji laserowej.

Fig. 1A. USG B left eye exam. 7 days after laser treatment.



Ryc. 1B. Obraz USG B oka prawego (ROP 3) – 7 dni po panfotokoagulacji laserowej.

Fig. 1B. USG B right eye exam. 7 days after laser treatment.

łożyska), w stanie średnio ciężkim (Apgar 4,4,5); z powodu niewydolności oddechowej intubowane i wentylowane mechanicznie do 56. doby życia.

Zespół zaburzeń oddechowych był powikłany w trakcie pobytu na oddziale noworodkowym pneumocystozowym zapaleniem płuc, a następnie dysplazją oskrzelowo-płucną. Zależność tlenowa utrzymywała się do 86. doby życia dziecka. W trakcie wentylacji mechanicznej dziecko było wydolne krążeniowo i nie wymagało leków wspierających krążenie. Obserwowano natomiast szmer skurczowy 3/6 w skali Levine'a.

W echokardiografii rozpoznano przeciek przez przewód tętnicy Botala (PDA) tylko w fazie skurczu (IM II st.), nieistotny hemodynamicznie oraz śladowy przepływ przez otwór owalny (FoA). W 3. tygodniu życia dziecka pojawiły się objawy kliniczne i laboratoryjne posocznicy z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Badanie laboratoryjne posiewu z krwi wykazało obecność szczepu *Staphylococcus haemolyticus*. Od 40. doby życia obserwowano narastającą cholestazę, która ustąpiła w 40. tygodniu życia. Z powodu niedokrwistości dziecko wymagało dwunastokrotnej transfuzji krwi. Żywnienie pozajelitowe, stosowane od pierwszego tygodnia życia dziecka, częściowo utrzymano do 64. doby.

Pierwszą konsultację okulistyczną wykonano w 26. tygodniu życia. Badanie przeprowadzono w sposób typowy, rozszerzając źrenice 1-procentowym tropikamidem i 2,5-procentową neosyefryną. Szczegóły siatkówki oceniano z użyciem wziernika pośredniego Fisson i soczewki +20,0 Dptr. Wgląd dna oczu był utrudniony z powodu niecałkowicie przejrzystej soczewki i obecności przetrwałej błony źrenicznej. Na dnie oczu stwierdzono niedojrzałość włókien nerwowych siatkówki w postaci obecności włókien mielinowych na tarczy nerwu II i w otaczającej siatkówce. Naczynia krwionośne były proste, wąskie, nitkowate, wykształcone tylko w regionie bieguna tylnego (strefa 1. i częściowo strefa 2.). Obwód siatkówki był nieunaczyniony, szary.

W kolejnym badaniu okulistycznym, wykonanym w 34. dobie życia, nie stwierdzono zmian w porównaniu do badania poprzedniego. Następne badanie okulistyczne wykonano w 55. dobie życia. Stan oczu uległ pogorszeniu. W siatkówce obserwowano występowanie objawu plus w postaci poszerzenia i krętości naczyń siatkówki oraz obecności linii demarkacyjnej na jej obwodzie. Rozpoznano retinopatię wcześniaków 2. stop-

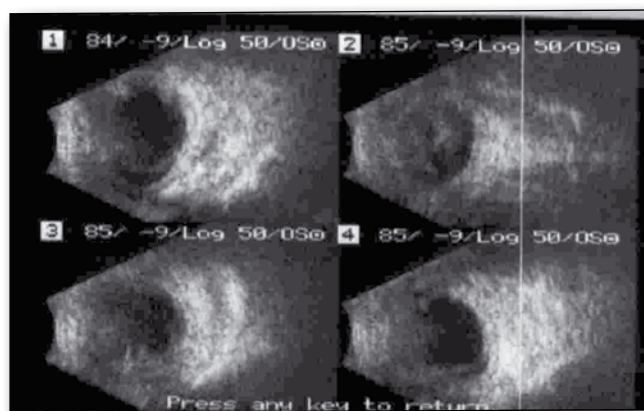
nia i zmiany plus. Po 7 dniach podczas kontroli okulistycznej w 63. dobie życia dziecka stwierdzono progresję zmian siatkówkowych i naczyniowych oraz pojawienie się fazy aktywnej w postaci wyraźnego objawu plus w obojgu oczach. Rozpoznano czynną fazę ROP 3. stopnia. Dziecko zakwalifikowano do leczenia laserem diodowym. Panfotokoagulację laserową wykonano w 64. dobie życia w obojgu oczach.

Kontrola okulistyczna po 7 dniach wykazała brak wyraźnej stabilizacji zmian siatkówkowych z utrzymującym się objawem plus w obojgu oczach. W obrazie dna oczu obserwowano obwodowy wał siatkówki ze śladami po wykonanej laseroterapii. Przed wałem siatkówka była przyłożona, co udokumentowano w obrazie USG B. Ze względu na utrzymujący się objaw plus w naczyniach siatkówki zwrócono uwagę na konieczność poszukiwania ogniska zapalnego, które mogłoby być przyczyną utrzymywania się czynnej fazy ROP. Wykonane w tym okresie badania kliniczne i laboratoryjne wykazały ujawnienie zapalenia martwiczego kości, z objawami chorobowymi nasilonymi w kośćciny dolnej lewej, co zbiegło się z uaktywnieniem zmian siatkówkowych w oku lewym.

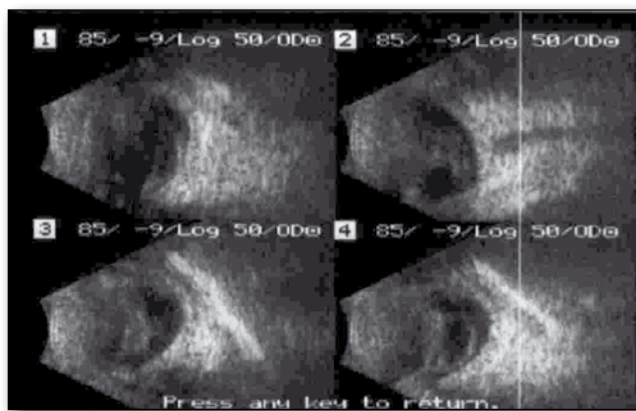
W 71. dobie życia kolejna konsultacja wykazała poprawę stanu okulistycznego w oku prawym, natomiast ze względu na progresję choroby w oku lewym (ROP 3/4) dziecko zostało zakwalifikowane do ponownej laseroterapii oka lewego. W 72. dobie życia wykonano uzupełniającą powtórną laseroterapię laserem diodowym w oku lewym. Konsultacja okulistyczna i badanie ultrasonograficzne typu B w 83. dobie życia wykazały regresję zmian siatkówkowych w obojgu oczach i wygaszenie stadium plus. W 98. dobie życia dziecka (3 miesiąc), w kolejnej konsultacji okulistycznej obserwowano całkowite przyłożenie siatkówek i regresję choroby w obojgu oczach.

Kolejna kontrola ambulatoryjna po pobycie w domu, w 107. dobie życia, a więc w 35 dni po okresie stabilizacji stanu siatkówek i regresji choroby, wykazała: przymglenie ciała szklistego, niecałkowite odklejenie siatkówek w obojgu oczach, kwalifikowane klinicznie jako stadium 4/5 ROP, obecny objaw plus, liczne wylewy krwotoczne przed- i śródsiatkówkowe oraz smugowate wylewy krwi zlokalizowane wzdłuż naczyń siatkówki w obojgu oczach.

Z wywiadu matki ustalono, że w trakcie pobytu w domu dziecko nie przeżyło żadnej infekcji zapalnej, ale zostało zaszcze-



Ryc. 2A. Obraz USG B oka lewego (ROP 5) – 3. miesiąc życia dziecka.
Fig. 2B. US B left eye exam. 5 ROP. 3 month of infants life.



Ryc. 2B. Obraz USG B oka prawego (ROP 5) – 3. miesiąc życia dziecka.
Fig. 2B. US B right eye exam. 5 ROP. 3 month of infants life.

pione szczepionką BCG, po której wystąpiły znaczne zaczerwienienie i rozległy obrzęk tkanek wokół miejsca po iniekcji. Dodatkowo pojawiła się podwyższona temperatura – do 38 stopni Celsjusza. Objawy te cofnęły się po kilku dniach samoistnie. Z powodu znacznej progresji zmian chorobowych na dnie oczu w przebiegu uaktywnienia retinopatii wcześniaczej wykonano kolejne przylaserowanie siatkówek w obojgu oczach i uzupełniono ten zabieg krioterapią.

Następne kontrole okulistyczne potwierdziły dalszą szybką progresję choroby i całkowite odklejenie siatkówek w obojgu oczach, uznawane według klasyfikacji WHO za ROP 5. stopnia. W przyszłości, po ustąpieniu fazy aktywnej i stabilizacji zmian siatkówkowych, planuje się wykonanie u dziecka witrektomii tylnej z lentesktomią w obojgu oczach (ryc. 1AB; 2AB).

Omówienie

Retinopatia wcześniaków (retinopathy of prematurity – ROP) od wielu lat pozostaje jedną z głównych przyczyn uszkodzenia narządu wzroku u dzieci z niską masą urodzeniową. Wśród przyczyn ryzyka tej choroby wymienia się: niską masę urodzeniową, niski wiek ciążowy, hiperkapnię, długość tlenoterapii i hiperoksemii, częste transfuzje krwi, epizody hipoksemii, stosowanie związków ksantynowych, krwawienia w czasie ciąży, wpływ światła, obecność posocznicy, stosowanie steroidoterapii, niedobór witaminy E, występowanie uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), leczenie przetrwałego przewodu tętniczego indometacyną, stosowanie surfaktantu w leczeniu RDS (1,2,3,4). Do najcięższych powikłań okulistycznych tego schorzenia należy odklejenie siatkówki, które powoduje trwałe uszkodzenie funkcji narządu wzroku.

Badanie ultrasonograficzne typu B, jako badanie dodatkowe, pozwala w tych przypadkach obrazować zmiany chorobowe w siatkówce i ciele szklistym oraz monitorować dynamikę zmian chorobowych (5,6,7,8). Opisany przez nas przypadek przedstawia uaktywnienie choroby u dziecka z wcześniej wyleczonym stadium 3B ROP.

Pojawienie się objawu plus i kolejno odklejenie siatkówki w obojgu oczach autorzy pracy kojarzą z możliwością wystąpienia tych zmian w przebiegu odczynu po wykonaniu szczepienia BCG u dziecka w 3. miesiącu życia. Według zebranego od matki wywiadu po szczepieniu BCG wystąpił rozległy odczyn zapalny w postaci rumienia oraz utrzymującego się kil-

kanaście dni znacznego obrzęku zapalnego w okolicy wklucia. Dodatkowo u dziecka wystąpiły podwyższenie temperatury ciała do 38 stopni oraz typowe dla tego stanu objawy w postaci niepokoju. Poza tym epizodem w okresie poszpitalnym w trakcie pobytu w domu nie pojawiły się u dziecka inne cechy infekcji.

Na podstawie przebiegu choroby możemy sądzić, iż prawdopodobnie powikłanie poszczepienne w postaci wtórnego odczynu zapalnego po szczepionce BCG mogło być spowodowane tylnym zapaleniem błony naczyniowej z odczynem zapalnym naczyń siatkówki (9,10). Powikłaniem tego stanu było najprawdopodobniej nasilenie zmian siatkówkowych, prowadzące do jej wtórnego odklejenia. W publikacjach podawane są przykłady powikłań poszczepiennych pod postacią zropienia i serowacenia okolicznych węzłów chłonnych, zapalenia kości (10). Według autorów przedstawiony przypadek może być cenną obserwacją okulistyczną, ponieważ stosowanie szczepionek tzw. cellularnych w przypadku skrajnie niedojrzałych wcześniaków leczonych okulistycznie z powodu czynnej retinopatii wcześniaczej może prowadzić do powikłań ocznych. Odklejenie siatkówki jest najcięższym powikłaniem, które prowadzi do inwalidztwa wzrokowego i upośledza rozwój dziecka, dlatego też w przypadku wcześniaków leczonych panfotokoagulacją laserową w przebiegu ROP być może należałoby rozważyć odroczenie szczepienia BCG po konsultacji z opiekującym się dzieckiem lekarzem pediatrą.

Szczepionka przeciwgruźlicza jest żywą szczepionką, produkowaną z atenuowanego prątka bydłęcego BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*). Szczepienie jest obowiązkowe również dla wcześniaków, a masa ciała poniżej 2000 g lub wiek poniżej 32. tygodnia stanowią tylko względne przeciwwskazanie do szczepienia. Podanie śródskórne 0,1 ml inaktywowanych prątków prowadzi do odpowiedzi immunologicznej, która polega na rozpoznaniu antygeny i reakcji w celu jego eliminacji. W rozpoznaniu antygeny biorą udział makrofagi, które prezentują antygen komórkom immunokompetentnym. Prezentacja jest procesem złożonym. Antygen zostaje rozłożony do peptydów, które są przedstawiane receptorom komórek CD4 lub CD8. Limfocyty T produkują cytokiny oraz stymulują makrofagi, co jest niezbędne do likwidacji sfagocytowanego materiału. Pobudzone makrofagi biorą udział w produkcji wolnych rodników tlenowych, które mogą być odpowiedzialne za zniszczenie tkanek. Aktywne ma-

krofragi, przekształcając się w komórki wielojądrzaste olbrzymie, nabłonkowe, są zdolne również do produkcji dużych ilości TNF α , co nasila proces zapalny (10,11,12,13,14,15).

Wnioski

1. Wydaje się prawdopodobne, że przyczyną uaktywnienia retinopatii wcześniaczej, dotychczas leczonej z dobrym wynikiem, może być odczyn po szczepieniu BCG.
2. Wydaje się zasadne, iż w przypadkach wcześniaków ze skrajnie niską wagą urodzeniową i retinopatią wcześniaczą termin szczepienia BCG powinni wspólnie uzgodnić lekarze opiekujący się dzieckiem – okulista i pediatra.

PIŚMIENNICTWO:

1. Grałek M., Niwald A., Orawiec B.: *Obraz kliniczny retinopatii wcześniaków*. Nowa Medycyna, 1997, 4 (7), 9-14.
2. Kędzierska K., Dolatowska E., Modrzejewska M., Andrzejewska W.: *Częstość występowania retinopatii wcześniaków w materiale własnym*. Postępy w Neonatologii. Wybrane zagadnienia neurologii i rehabilitacji noworodków i niemowląt, 1999, 10, 307-314.
3. Englert J.A., Saunders R.A., Purohit D. et al.: *The Effect of Anemia on Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants*. J. of Perinatology, 2001, 21, 21-26.
4. Łoniewska B., Budny E., Modrzejewska M., Kordek A., Pawlus B., Rudnicki J., Czajka R.: *Czynniki ryzyka retinopatii wcześniaczej*. Post. Neonatol., 2002, 2, 52-54.
5. Berrocal T., de Orbe A., Prieto C. et al.: *US and Color Doppler Imaging of ocular and orbital disease in the pediatric age group*. Eye Diseases Ultrasonography. Radiology, 1996, Mar, 16 (2), 251-272.
6. Isenberg S., Fishman M.: *B-scan ocular ultrasonography in pre-term and term infants*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1996, 33, 314-318.
7. Lewandowski P., Skurczyński M., Kasprzak J.: *Zastosowanie ultrasonografii w okulistyce*. Alcon, Warszawa, 1995, 1, 9-33.
8. Stefańczyk L., Orawiec B., Grałek M., Niwald A.: *Współczesne kierunki rozwoju ultrasonografii i ich zastosowanie w okulistyce pediatricznej*. Nowa Medycyna, 1997, VII, 42-44.
9. Feuermannova A., Rencova E.: *Tuberculous retinochoroiditis – a case report*. Cesk. Slov. Oftalmol., 2005 Jul, 61 (4), 253-259.
10. Levi D.T., Aksenova V.A., Zakirova N., Aleksandrova N.V.: *BCG vaccination: characteristics of drug and causes of vaccinal complications*. Probl. Tuberk., 1999, 4, 4-7.
11. Lynn W.A., Lightman S.: *The eye in systemic infection*. Lancet, 2004 Oct, 16-22, 364 (9443), 1439-1450.
12. Menzies D.: *What does tuberculin reactivity after bacilli Calmette-Guerin vaccination tell us*. Clin. Infect. Dis., 2000, 31, Suppl. 3, 71-74.
13. Pankowska A., Rozniecki J.: *Complications after BCG vaccination in the urban section of Lodz in years 1994-1995*. Pneumol. Alergol. Pol., 1997, 65 (11-12), 761-766.
14. Roth A., Jensen H., Garly M.L., Diana Q., Martins C.L., Sodemmann M., Rodrigues A., Aaby P.: *Low birth weight infants and Calmette – Guerin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea – Bissau*. Pediatr. Infect. Dis. J., 2004, 23 (6), 544-550.
15. Vitkova E., Galliova J., Krepela K., Kubin M.: *Adverse reactions to BCG*. Cent. Eur. J. Public Health, 1995, 3 (3), 138-141.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.11.2005 r. (815).
Zakwalifikowano do druku 24.10.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Monika Modrzejewska
ul. Wierzbowa 21 BC/ 3
71-025 Szczecin