

接种卡介苗导致全身播散性卡介苗感染并死亡1例

蒋蔓 刘家松 李卓

(淮安市疾病预防控制中心 江苏淮安 223001)

关键词 卡介苗;预防接种异常反应;全身播散性卡介苗感染;死亡

中图分类号:R979.5 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2020)08-0581-02

1 病例资料

患儿,男,2011年12月15日1时30分出生,足月剖宫产,体重4.0 kg,外观发育无异常。父母非近亲婚配,家族无遗传病、结核病等传染病接触史。出生当日下午接生医院依据国家免疫规划程序为其免费接种乙肝疫苗和卡介苗(上海生物制品研究所,批号:2010010702,有效日期:20120114)0.1 ml,左上臂三角肌中部皮内注射。出院时未见预防接种异常反应和其他异常情况。

2012年4月19日患儿因“左腋下肿块伴红肿20余天”,至淮安市妇幼保健院外科住院。体检:左腋下有一约5 cm×5 cm肿块,伴红肿,境界尚清,质地中等,压痛明显,无波动感。B超:左腋下淋巴结肿大。手术切除左腋下淋巴结,病理诊断为“淋巴结结核”。临床诊断为左腋下淋巴结结核,医嘱给予口服利福平和异烟肼,具体用量不详。服用抗结核药物10 d后家长自行停药。停药约20 d后,家长发现患儿左腋下手术切口处红肿,全身多处淋巴结肿大,部分破溃,患儿母亲又自行按住院医嘱给患儿口服抗结核药物。

2013年1月29日患儿因“哭闹10余天,发现左腋下包块3天”,至南京市儿童医院普外科住院。体检:左胸前有一红色瘰管;左上臂有一红色疤痕,表面红肿,渗液;左腋下有一包块,约5 cm×5 cm,触诊时哭闹明显;反复高热,最高40℃。抗结核抗体弱阳性,结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)阴性。B超示:左腋下不规则低暗区回声伴周围淋巴结肿大。病理诊断为“淋巴结结核”。临床诊断为“左腋下淋巴结结核”。医嘱予利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇四联抗结核药物治疗(具体用量不详),及局部清洗、换药等治疗,2月6日好转。因临近春节,家属要求出院。

2013年6月8日患儿因“呕吐伴腹胀2天”,至南京市儿童医院普外科住院,超声检查显示腹腔肠道组织粘连,呈团块样改变,诊断为“结核性肠梗阻、结核感染、细胞免疫功能低下?”。予手术治疗,术中见肠系膜淋巴结肿大,融合成团,与大网膜、肠管形成致密粘连。病理检查报告:淋巴结大

量炎性细胞浸润。6月28日患儿肠梗阻治愈出院。

为进一步治疗,2013年7月22日患儿至上海市公共卫生临床中心结核科住院。实验室检查:WBC 13.65×10⁹·L⁻¹↑,N 62.60%,L 25.90%,红细胞沉降率7.00 mm·h⁻¹;生化检验:ALT 4.00 U·L⁻¹↓,乳酸脱氢酶275.00 U·L⁻¹↑,胆碱酯酶3 714 U·L⁻¹↓,总胆汁酸10.80 μmol·L⁻¹↑,钠135.00 mmol·L⁻¹↓,SCr 18.90 μmol·L⁻¹↓。免疫检验:CD3绝对值1 523·μl⁻¹(43%↓),CD8绝对值785·μl⁻¹(22%),CD4绝对值489·μl⁻¹(14%↓),CD45绝对值3 515·μl⁻¹↑,CD4/CD8 0.62↓。免疫球蛋白A 0.82 g·L⁻¹,免疫球蛋白G 16.20 g·L⁻¹↑,类风湿因子75.50 IU·ml⁻¹↑,C反应蛋白(CRP)27.90 mg·L⁻¹↑。抗酸杆菌涂片阳性(++++)。胸部CT:两肺弥漫性磨玻璃样改变,小叶间隔稍增厚;放射学诊断:两肺病变,考虑结核。予替卡西林/克拉维酸钾抗感染,调整抗结核方案,予异烟肼、利福平、乙胺丁醇(HRE)联合利奈唑胺0.16 g,po,q8h,异烟肼、利福平剂量调整为0.3 g,双环醇保肝,胸腺肽提高抵抗力。坚持每日用碘伏清洗皮肤“卡疤”样疤痕组织,更换纱布等措施保持创面干燥。

2013年7月起患儿多次到上海市公共卫生临床中心住院治疗,抗结核治疗一直继续,药敏实验提示异烟肼和利福平耐药,体内卡介苗菌一直存在,未能彻底清除,并继续向全身扩散。2016年12月患儿出现右肾积水、睾丸鞘膜积液等病灶。给予乙胺丁醇0.75 g,po,qd,左氧氟沙星片0.5 g,po,qd,丙硫异烟胺0.1 g,po,bid,双环醇片25 mg,po,bid,环丝氨酸0.25 g,po,bid等药物治疗。2018年4月上海市公共卫生临床中心诊断右肾重度积水、右输尿管扩张、右中下腹多发占位、左侧腰大肌脓肿,行右肾切除术以及左侧腰大肌脓肿引流术。2019年2月患儿在家,继续口服抗结核、抗菌药物,最终因多器官功能衰竭病亡。

政府相关部门一直关注患儿健康状况,患儿死亡后,根据有关规定,履行经济补偿义务。

2 讨论

卡介苗系减毒活疫苗,接种后感染接种部位,并可经淋巴管扩散。卡介苗接种后3周左右局部会出现红肿硬结,中间逐渐软化形成白色小脓疱,脓疱自行穿破结痂后留一小疤痕,俗称“卡疤”。根据国家免疫规划接种程序,新生儿在出生24 h内进行接种,对于预防结核性脑膜炎和血行播散性结核有效。卡介苗接种后一般不会引起严重反应,但极少数儿童接种后会全身播散性卡介苗感染,发生率约为0.19/100万~1.56/100万^[1],见于原发或继发免疫缺陷病患者,且多见于先天性胸腺发育不良者,预后差,病死率高^[2]。

本例患儿接种的卡介苗系由江苏省卫生厅招标采购,符合要求的一类疫苗;疫苗索证资料齐全,严格按照《预防接种工作规范》、《疫苗储存和运输管理规范》的要求在冷藏条件

下储备和运输;疫苗接种人员经过专业培训,持有“卡介苗接种人员证”,在接种操作过程中未发现过失。

上海市公共卫生临床中心对该患儿的免疫检验结果显示:CD4 14%、CD4/CD8 0.62,说明患儿细胞免疫功能极低,极易罹患多种微生物感染,系导致卡介苗全身扩散的基本条件。患儿出生当日下午接生医院依据国家免疫规划程序接种卡介苗,卡介苗接种与全身播散性卡介苗感染有时间关联性。患儿全身多处皮肤疤痕组织的色泽、质地与“卡疤”相似,肠梗阻术中见肠系膜淋巴结肿大、融合成团,淋巴结活检抗酸染色阳性,T-SPOT.TB 试验阴性,胸部 CT 显示两肺弥漫性磨玻璃样改变等;上述症状和检查结果结合病程,可以推定:卡介苗自接种部位经淋巴系统依次向同侧腋下、其他部位皮下、肠系膜扩散,且不排除经血行播散至肺部。其播散过程符合“全身播散性卡介苗感染”特征^[3-5]。

鉴于监护人和接种单位当时对患儿的免疫状况均不清楚,故相关各方均无过错,系接种卡介苗引起的预防接种异常反应。

文献报道患儿在卡介苗全身感染早期,联合使用异烟肼、利福平治疗,能有效防止病情进展^[6-8]。另外早期摘除肿大淋巴结,切除脓肿形成的窦道,也可缩短病程,减少药用量。

因此早期预防和诊断至关重要,对于接种后出现异常反应的患儿应严密追踪监测,一旦发现病灶应积极进行组织活检和培养,以便快速确诊;早发现、早诊断,及时治疗卡介苗感染和可能存在的免疫缺陷病。本例异常反应从发病到报告历时较长,家长没有及时主动与接种单位或疾控机构进行沟通,患儿在淮安市妇幼保健院手术切除左腋下淋巴结,出院 10 d 后家长自行停药,失去了最佳抗结核治疗时机,系导致卡介苗全身播散的因素之一。

国家免疫规划程序规定卡介苗须在出生时尽早接种,免疫功能并非新生儿常规检测项目,难以早期发现免疫缺陷,故难以避免免疫缺陷患儿发生全身卡介苗感染事件。为避免此类情况的发生,建议加强以下几方面工作:①开展遗传学咨询,严禁近亲通婚,对于有可疑免疫缺陷家族史的新生儿应禁止或暂缓接种卡介苗;②对新生儿采取筛查措施,预防接种单位对于存在发育不良、体重不足、皮疹、口腔和肛周霉菌感染(尤其是肛周脓肿)、慢性腹泻等的新生儿应建议暂缓接种卡介苗;③接种卡介苗后告知家长可能出现的异常反应,提醒家长如发生异常反应时应及时与接种单位或疾控中心联系,争取早发现、早报告、早诊断和早治疗,减少误诊及并发症的发生,并对接种卡介苗后出现异常反应的患儿进行监测追踪,提高预防接种的服务质量;④加强医疗机构医务人员预防接种异常反应知识培训,提高其鉴别能力和水平,做到早期确诊和治疗,为患儿争取更多的治疗时间,这将对改善患儿预后,提高生存质量,降低病死率有积极意义^[9]。

近年来随着卡介苗感染发生率的增加,临床医生对该类疾病认识有所提高,治疗也更为积极^[10]。对于伴发免疫缺

陷的患儿,除常规抗感染外,还可加用干扰素- γ 治疗,而联合免疫缺陷病和完全 IFNGR 基因缺陷患者则需要骨髓移植^[11]。卡介苗虽然有缺陷,但世界卫生组织(WHO)仍推荐结核高发国家尽早对新生儿接种卡介苗,因为其在预防可能危及儿童生命的严重类型结核病,如结核性脑膜炎、粟粒性结核病方面具有相当明显的作用^[12]。WHO 建议,对于结核疾病负担较低的国家,可选择有限度的卡介苗接种方案,即在结核高危人群或结核菌素皮试阴性的大龄儿童中接种卡介苗^[1]。目前也已有多种新型结核疫苗正在研发,但至今尚无更成熟、更先进的疫苗能够替代卡介苗^[13]。在新的结核疫苗开始大量运用之前仍需要依靠接种卡介苗预防结核病。

参 考 文 献

- 1 WHO. BCG Vaccine [J]. WER, 2004, 79(4):25-40
- 2 Talbot E, Perkins MD, Silva SFM, et al. Disseminated BCG disease after vaccination: case report and review [J]. Clin Infect Dis, 1997, 24:1139-1146
- 3 宋文虎. 结核病的免疫预防[M]//谢惠安. 现代结核病学. 北京:人民卫生出版社,2000:794-795
- 4 谢广中,刁连东,范璞. 预防接种的反应和处理[M]. 上海:上海科学技术出版社,1988:191-194
- 5 连文远. 预防接种手册[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,1997:20
- 6 李岱. 婴儿卡介苗的诊断及外科治疗[J]. 吉林医学, 2012, 33(13):2814-2815
- 7 刘旭辉. 早期卡介苗病的干预治疗探索[C]//中华医学会结核病学分会 2011 年学术会议论文汇编. 北京:中华医学会结核病学分会,2011:2
- 8 张晓,刘晓清,张丽帆,等. 多种诊断技术在全身播散性结核病诊治中的联合应用[J]. 中国医学科学院学报,2009, 31(4):453-458,519
- 9 梁素桃,朱晨宇,李智英,等. 疑似全身播散性卡介苗病并多器官功能衰竭死亡 1 例及文献复习[J]. 中国感染控制杂志,2009,11(18):1084-1086
- 10 周志华,周美兰,邱仁祖. 接种 BCG 引发全身播散性 BCG 感染 1 例报告[J]. 实用预防医学,2013,20(11):1335-1336
- 11 应文静. 卡介苗感染的遗传免疫缺陷研究[D]. 上海:复旦大学硕士学位论文,2012
- 12 卢水华. 卡介苗接种免疫缺陷儿童禁忌[N]. 健康报, 2011-9-27(8)
- 13 何永林. 卡介苗的改造策略[J]. 国外医学 预防诊断治疗用生物制品分册,2004,27(1):17-20

(2019-12-27 收稿 2020-06-30 修回)