

Ireneusz Szczuka

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIEŃ BCG - NIEPOŻĄDANE ODCZYNY
POSZCZEPIENNE.
CZEŚĆ I. POSTACIE POWIKŁAŃ. SYSTEM NADZOROWANIA

Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą Instytutu
Gruźlicy i Chorób Płuc
Kierownik: I. Szczuka

Na podstawie piśmiennictwa polskiego i zagranicznego omówiono najczęstsze postaci niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG, częstość ich występowania oraz istniejący system ich rejestracji w Polsce.

Słowa kluczowe: szczepienia BCG, postaci powikłań, nadzorowanie
Key words: BCG vaccination, categories of complications, surveillance

WSTĘP

Stosowane od 80 lat szczepienia BCG były pierwszą i przez dziesiątki lat - aż do wprowadzenia na szeroką skalę leczenia przeciwprątkowego - jedyną masową akcją zwalczania gruźlicy. Również obecnie, w krajach o największym natężeniu gruźlicy pozostają one ważnym - choć uzupełniającym - elementem narodowych programów zwalczania gruźlicy w zakresie jej zapobiegania wśród dzieci, na które nadal w Świecie przypada corocznie około miliona spośród 8 milionów zachorowań na gruźlicę. Szczepienia BCG - obok szczepień przeciw odrze, różyczce, polio, krztuścowi i tężcowi - wchodzi w skład sześciu szczepień stosowanych w świecie w ramach Rozszerzonego Programu Szczepień (Expanded Programme on Immunization - EPI) Światowej Organizacji Zdrowia. Są one jednymi z najbardziej rozpowszechnionych w świecie szczepień ochronnych. Od chwili ich wprowadzenia przez Weill-Halle i Turpina w 1921 roku zużyto prawdopodobnie około 3,5 miliarda dawek szczepionki BCG. Corocznie szczepi się na świecie około 100 milionów dzieci w około 170 krajach (1). W Polsce, gdzie są one obowiązkowe od 1955 r., zaszczepiono około 150 mln dzieci i młodzieży. W ostatnich latach corocznie szczepi się (szczepienia noworodków + rewakynacje) około 1,2 mln dzieci (2).

Co sprawiło, że szczepienia BCG - pomimo swoich znanych ograniczeń w zakresie skuteczności - tak szybko rozpowszechniły się w świecie? Czynniki sprawczymi były: po pierwsze - brak innych, bardziej skutecznych metod zapobiegania gruźlicy w chwili ich wprowadzania; po drugie - bezpieczeństwo szczepień. Już w 1928 roku Specjalny Komitet Ligi Narodów uznał szczepienia BCG za bezpieczną metodę zapobiegania

gruźlicy. Obok tych dwóch zasadniczych walorów szczepionki BCG, istotną rolę w jej rozpowszechnieniu odegrały: jej niski koszt i prostota stosowania - początkowo stosowano ją doustnie.

Szczepionka BCG nie jest szczepionką idealną i absolutnie bezpieczną. Wynika to z jej natury. Jest produkowana z atenuowanych, ale żywych i zdolnych do mnożenia się prątków - mutantów prątka bydłęcego. Bezpieczeństwo szczepień, które obok ich skuteczności decyduje o ich stosowaniu, mierzone jest liczbą powikłań poszczepiennych, występujących wśród szczepionych. Bezpieczeństwo szczepień BCG i ich akceptacja społeczna - podobnie jak i innych szczepień - było i jest oceniane przez pryzmat sytuacji epidemiologicznej i oceny ewoluują ze zmianą tej sytuacji. W chwili wprowadzania szczepień BCG gruźlica była, a w wielu krajach jest nadal, najgroźniejszą chorobą zakaźną o bardzo wysokiej umieralności i śmiertelności. Była ona jedną z głównych przyczyn zgonów dzieci i ludzi młodych, gdyż nie dysponowano skutecznymi lekami.

W Polsce przed wprowadzeniem szczepień BCG na skalę masową z powodu gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (gzom) umierało ponad 2000 dzieci (3). W 1957 r. co piąte zachorowanie na gruźlicę dotyczyło dziecka. Takich zachorowań zarejestrowano u dzieci około 16000 (4). Wprowadzenie leków przeciwaprątkowych radykalnie zmieniło sytuację. Leki te pozwalają bowiem wyleczyć prawie wszystkich chorych. Prowadząc do chemosterylizacji źródła zakażenia, działają jednocześnie zapobiegawczo - przerywają transmisję zakażenia prątkiem w populacji. To spowodowało, że w 2000 r. zarejestrowano 103 zachorowania na gruźlicę wśród dzieci, w tym tylko 2 zachorowania na gzom. Zachorowania na gruźlicę dzieci stanowiły 0,8% wszystkich zachorowań (2).

Wraz z tak radykalną zmianą sytuacji epidemiologicznej gruźlicy zmienia się ocena bezpieczeństwa szczepień BCG a także innych szczepień - zwłaszcza jeśli są one masowe i mają charakter szczepień obowiązkowych. Dokonuje się dokładnej analizy kosztów (szkód) i korzyści związanych ze szczepieniami. W tej analizie, korzyści wynikające z zapobieżenia zachorowaniu i leczeniu chorego powinny co najmniej równoważyć, jeśli nie przeważać, nad kosztami związanymi ze szczepieniami - kosztami materiałowymi, osobowymi, a zwłaszcza kosztami leczenia powikłań poszczepiennych. W tych analizach należy dokładnie rozważyć czy szczepienie przynosi korzyść całemu społeczeństwu, czy tylko jego nielicznym przedstawicielom. Jak się mają koszty poniesione w akcjach zapobiegawczych do kosztów wczesnego wykrycia zachorowania i leczenia chorego - zwłaszcza gdy są skuteczne leki (5-11). Powikłania towarzyszące szczepieniom BCG od chwili ich wprowadzenia, były pilnie obserwowane przez twórców szczepionki, jej zwolenników oraz przeciwników. Były one jednak głównie przedmiotem kazuistycznych doniesień, a nie ukierunkowanych badań epidemiologicznych (12-16). To właśnie konieczność minimalizacji powikłań poszczepiennych prowadziła do doskonalenia metod produkcji szczepionki, dróg podawania oraz ustalenia optymalnej dawki szczepionki. Niepożądane objawy związane z podaniem szczepionki BCG występują względnie rzadko i co jest ważne - w zdecydowanej większości przypadków nie są one niebezpieczne dla zdrowia i życia szczepionych i - co nie mniej ważne - w przytłaczającej większości mają skłonność do samowyleczenia. Długoletnie obserwacje zmian występujących po szczepieniu BCG pozwoliły na względnie precyzyjne

odgraniczenie zmian, które występują u większości szczepionych od tych, które występują w stosunkowo nielicznych przypadkach. Te pierwsze uznano za „prawidłowy” „zwykły” (bo statystycznie najczęściej występujący) odczyn poszczepienny - mieszczący się w zakresie definicji odczynu poszczepiennego, określanego jako „przejściowa ogólna lub miejscowa reakcja organizmu na wprowadzenie szczepionki”(5). Natomiast zmiany występujące po szczepieniu, które ze względu na czas ich powstawania, postać, rozmiar i czas cofania się czy - w skrajnych przypadkach - powodowanego zagrożenia dla zdrowia i życia, uznano za powikłania poszczepienne. Wypełniały one zakres treściowy tradycyjnej definicji powikłania poszczepiennego określanego jako „reakcja nadmierna - lub patologiczna o cechach choroby poszczepiennej, która zależnie od nasilenia i umiejscowienia zmian chorobowych w skrajnych przypadkach może prowadzić do trwałych uszkodzeń, zagrożenia życia a nawet śmierci” (5).

Wg obecnie przyjętego i stosowanego międzynarodowego mianownictwa pojęcie „powikłanie” poszczepienne zostało zastąpione określeniem niepożądany odczyn poszczepienny nop (*adverse events following immunization - AEFI*) i zdefiniowane jako: „medyczny objaw czasowo związany ze szczepieniem, który może być spowodowany wieloma przyczynami” (5). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że nowa definicja podkreśla związek czasowy ze szczepieniem, podczas gdy stara definicja podkreślała związek przyczynowy - „nadmierna lub patologiczna reakcja poszczepienna”. W obecnym opracowaniu oba te określenia będą używane zamiennie. Ze względu na to, że szczepienie BCG było przez wiele lat jedyną masową akcją zwalczania gruźlicy, minimalizowano wagę powikłań poszczepiennych. Również społeczna tolerancja powikłań poszczepiennych była wówczas „zadziwiająco” wysoka - jak to określa A. Lotte (17). Niektórzy autorzy „rozszerzali” granice odczynu poszczepiennego nazywając „wzmocnionym odczynem” zmiany które obecnie uważamy za powikłanie. Unikali oni określenia *powikłanie* pisząc o tzw. powikłaniu lub „powikłaniu” ujmowanym w cudzysłów (18-21).

Często trudno jest udowodnić związek przyczynowo-skutkowy między szczepieniem a obserwowaną reakcją. Trudno jest również ustalić granicę między zwykłym odczynem poszczepiennym a powikłaniem. Wbrew pozorom nie jest to takie proste, gdyż pewne elementy odczynu i powikłania po szczepieniu BCG są wspólne, a różnią się jedynie natężeniem (rozmiarem) i czasem ustępowania. Trudności może też sprawiać klasyfikacja powikłań na: łagodne, średnie i ciężkie na wymagające szpitalnego leczenia i nie wymagające go (5). Stąd konieczność przyjęcia arbitralnych granic i w miarę ostrych definicji. W przypadku niepożądanych odczynów związanych ze szczepieniem BCG, pierwszym krokiem w ich różnicowaniu z odczynem poszczepiennym jest znajomość „zwykłej”, „normalnej” (statystycznie najczęstszej) ewolucji odczynu poszczepiennego i odróżnienia go od zmiany, która uznana jest za reakcję już patologiczną. Wieloletnia obserwacja pozwoliła na poznanie „zwykłego” odczynu poszczepiennego. I tak po prawidłowym, śródskórnym podaniu szczepionki powstaje białawy bąbelek, zazwyczaj nie przekraczający średnicy 6-8 mm, który po kilku minutach znika. Niekiedy, zwłaszcza u noworodków, w 2-3 dniu w miejscu szczepienia powstaje kilkumilimetrowe nacieczenie z niewielkim pęcherzykiem o mętnej zawartości. Pęcherzyk po kilku dniach przysycha i zmiana goi się samoistnie. Natomiast między 2 a 5 tygodniem w miejscu wstrzyknięcia pojawia się nacieczenie, rumień i grudka, na szczycie której powstaje pęcherzyk z ropną zawartością. Pęcherzyk pęka, powstaje owrzodzenie pokryte suro-

wiczym płynem, który przysycha, zmiana ziarninuje i goi się pod strupem. W części przypadków dochodzi do zropienia owrzodzenia. Również i ta zmiana ropna goi się pod strupem. Po 8-10 tygodniach strup odpada (22, 26). U prawie 95% szczepionych powstaje biało-różowa blizna o średnicy nie przekraczającej 6-8mm. Zarówno owrzodzenie jak i powstający ropień zazwyczaj nie przekraczają średnicy 10 mm u noworodków i 20 mm u dziecka starszego. Obok zmian w miejscu szczepienia integralną częścią „prawidłowego” odczynu poszczepiennego są zmiany w węzłach chłonnych odpowiednich dla spływu chłonki z miejsca szczepienia. W przypadku miejsca szczepienia zalecanego w Polsce - zewnętrznej górnej 1/3 części lewego ramienia, 5 cm poniżej barku - są to węzły lewego dołu pachowego (najczęściej) oraz węzły nadobojczykowe (znacznie rzadziej). Powiększone węzły chłonne nie przekraczają zazwyczaj średnicy orzecha laskowego - 10-15 mm. Takie zmiany dotyczące węzłów nie powinny być traktowane jako nop. Zmiany w miejscu szczepienia i okolicznych węzłów chłonnych tworzą poszczepienny zespół pierwotny *abnormal BCG primary complex* (17). Odczynowi poszczepiennemu nie towarzyszą objawy ogólne. Niektórzy autorzy podają, że może mu towarzyszyć przejściowe osłabienie, gorsze samopoczucie (22, 23). Aby ocenić rzeczywistą skalę zjawiska jakimi są nop-y, obserwowane w świecie od dziesięcioleci, Komitet Profilaktyki Międzynarodowej Unii Przeciwgruźliczej podjął na początku lat 70-tych międzynarodowe badanie częstości występowania powikłań po szczepieniu BCG. Było to badanie retrospektywne obejmujące lata 1948-1974. Dla celów tego badania i usystematyzowania danych (wypełnione kwestionariusze, opisy przypadków) zebranych w tym badaniu - kierująca nim jak i następnym badaniem - A.Lotte zaproponowała klasyfikację zmian traktowanych jako powikłanie po szczepieniu BCG (17,26). Klasyfikacja podana poniżej stanowi jej modyfikację i jest zgodna z zalecaną w Wytocznych wykonywania prób tuberkulinowych i szczepień BCG Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (27). Uwzględniła ona lokalizację, postać i rozmiar powikłania a także czas jego wystąpienia.

KLASYFIKACJA NIEPOŻĄDANYCH ODCZYNÓW PO SZCZEPIENIU BCG - POSTACIE

Zmiany miejscowe: 1. Przyspieszony odczyn poszczepienny zwany często tzw. poronnym Fenomenem Kocha. 2. Owrzodzenie i/lub zmiana ropna w miejscu szczepienia o średnicy przekraczającej 10 mm u noworodka i 20 mm u dziecka starszego. 3. Ropień podskórny w miejscu szczepienia.

Zmiany dotyczące regionalnych węzłów chłonnych: powiększone węzły chłonne - o średnicy ponad 10 mm, bądź ropne zmiany węzłów chłonnych.

Zmiany uogólnione - uogólniony rozsiew prątków BCG: 1. Rozsiew wielonarządowy - prosówka BCG, zmiany wielonarządowe. 2. *Osteitis/osteomyelitis BCG* - zapalenie kości i szpiku. 3. Toczeń.

Zmiany związane ze szczepieniem BCG: 1. Keloid, 2. Zmiany o charakterze alergicznym towarzyszące szczepieniu: wysypki skórne, wyprysk, rumień guzowaty, pryszczkowe zapalenie spojówek, zapalenie tęczęwki.

Fenomen Kocha. U niewielkiego odsetka szczepionych, już między 2 a 8 dniem w miejscu szczepienia pojawia się rumień, naciek i grudka szybko ulegająca martwicy-owrzodzeniu. Zmiana goi się pod strupem w ciągu 2-4 miesięcy. Niekiedy gojenie się

zmiany przedłuża się. Zmianie tej często towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych. Taka reakcja poszczepienna - ze względu na jej „przyspieszenie” w stosunku do zwykłego odczynu - określana jest jako przyspieszony odczyn poszczepienny, a przez analogię do klasycznego Fenomenu Kocha (szybko występująca martwica) bywa też nazywana poronnym Fenomenem Kocha. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez A. Lotte to powikłanie stanowiło około 3% ogółu powikłań poszczepiennych (17), a w zestawieniu autora występowało u 0,03% szczepionych (28).

Owrzodzenie i ropień w miejscu szczepienia. Jeśli średnica owrzodzenia (ropnia) przekracza u niemowlęcia 10 mm, a u starszego dziecka 20 mm taką zmianę należy traktować jako powikłanie. Zmiany są niebolesne i tylko rzadko dochodzi do nadkażenia czy przeniesienia na skórę w pobliżu miejsca szczepienia. Ulegają one samowygojeniu, pozostawiając bliznę. Są to zmiany łagodne i stosunkowo dobrze znoszone. Jednak ich przewlekły charakter budzi zaniepokojenie dzieci i rodziców. Tolerancja tych zmian była większa w czasach, w których powszechnie szczepiono przeciw ospie, co powodowało większe owrzodzenie i znacznie brzydszą, dużą bliznę. Zmiany w miejscu szczepienia są ~ obok powikłań dotyczących węzłów chłonnych - najczęstszymi postaciami nop. W materiale autora występowały one z częstością 0,05% szczepionych (28). Zmiany miejscowe traktuje się jako nieistotne z punktu widzenia bezpieczeństwa szczepień, choć nie są one takimi dla dziecka i jego opiekunów.

Ropień podskórny. W przypadku zbyt głębokiego (podskórnego) podania szczepionki w miejscu szczepienia rozwija się ropień podskórny (17, 25, 26). Początkowo skóra w miejscu szczepienia uwypukla się. Zmiana jest twardawa, skóra nad nią nie napięta. Następnie zmiana rozmięka i niekiedy pęka. Z powstałej przetoki wydobywa się ropa. Zmiana w większości przypadków ulega samowygojeniu. W cytowanej już pracy Lotte to powikłanie stanowiło 5,9% ogółu powikłań (17). W materiale autora - 11,7% i występowało u 0,02% szczepionych (28).

Zmiany w zakresie regionalnych węzłów chłonnych. Częstość tego powikłania jest bardzo zróżnicowana - od 0,02% do 10%, a nawet więcej - w zależności od kraju, a także systemu rejestracji, definicji, a przede wszystkim od stosowanej szczepionki (17, 26, 29). Zgodnie z ustaleniami przyjętymi w naszym kraju, za powikłanie uważa się powiększenie węzłów chłonnych do wielkości przekraczającej 10 mm (średnica) (28). Większość powikłań węzłowych występuje między 1 a 5 miesiącem od szczepienia, co dziesiąte - po 6 miesiącach i tylko nieliczne - po roku (17). Powiększeniu może ulegać jeden, niekiedy kilka węzłów chłonnych, które tworzą wówczas pakiety. Niekiedy osiągają one wielkość śliwki, a nawet jaja kurzego. Są twardawe, przesuwalne wobec skóry i niebolesne. W części przypadków węzły ulegają stopniowemu zmniejszeniu i wracają do stanu pierwotnego - najczęściej w ciągu 3 miesięcy. Niekiedy jednak proces ten trwa znacznie dłużej i węzły wracają do poprzedniej wielkości w wiele miesięcy po zupełnym wygojeniu zmian miejscowych. W około połowie przypadków węzły stają się nieprzesuwalne wobec skóry, rozmiękają. W części przypadków dochodzi do pęknięcia i powstania przetoki. Wycieka z niej ropa. Gojenie się zmian przedłuża się niekiedy do 6 miesięcy, a nawet dłużej. W niewielkim odsetku te ropne zmiany mogą mieć uporczywy, nawracający charakter. Wówczas mogą trwać nawet ponad rok. Powikłanie to nie powinno występować częściej niż kilka przypadków na 1000 szczepionych. Jeśli występuje częściej, to należy zbadać czy była prawidłowa dawka i technika

szczepienia. Jeśli tak, to przyczyną jest zbyt silny podszczep BCG, stosowanej do produkcji szczepionki (17, 26, 29-33). Ropne zmiany węzłów chłonnych występujące po szczepieniu były od początku uznawane za istotne powikłanie poszczepienne ze względu na swój charakter i przewlekający się przebieg. W większości badań bezpieczeństwa stosowanych szczepionek BCG, zmiany ropne węzłów chłonnych traktowano jako „rzeczywiste”, „prawdziwe” powikłania, określające bezpieczeństwo szczepień. Przy doustnym przyjmowaniu szczepionki (klasyczna metoda kalmetyzacji) zmiany ropne występowały najczęściej w węzłach chłonnych podszczękowych i/lub szyjnych. Długo się goiły i pozostawiały szpecące blizny. Objawiały się także w postaci zapalenia ucha środkowego i ropnia pozagardłowego (17, 20, 23). Te postaci nop nie występują przy śródskórnym szczepieniu w okolicy górnego przyczepu mięśnia naramiennego. Przy tym miejscu podania szczepionki nop występuje w postaci powiększonych i/lub ropnych węzłów dołu pachowego i węzłów nadobojczykowych, bardzo rzadko - szyjnych. Zmiany ropne znacząco (5 do 10 razy) częściej występują u szczepionych noworodków i niemowląt niż u dzieci starszych. Niektórzy szacują, że 90% ogółu powikłań pod postacią ropnych zmian węzłów chłonnych występuje u noworodków (17, 29-33). W retrospektywnej analizie z lat 1945-1974 przeprowadzonej przez A. Lotte i współpracowników około 10000 powikłań po szczepieniu BCG, większość powikłań poszczepiennych (około 60%) miała postać ropnych zmian węzłów chłonnych dołu pachowego i szyi (17). W badaniu tym wśród dzieci poniżej 2 roku życia częstość ich występowania wynosiła od 0,1% do 4,3% szczepionych. W innym opracowaniu obejmującym dzieci starsze (przedszkolne), ich częstość była mniejsza i wynosiła od 0,14% do 0,34% (31). W ostatnim polskim opracowaniu częstość występowania tego powikłania oceniono na 0,05% w przypadku powikłania w postaci powiększenia węzłów chłonnych i 0,04% w postaci ropnych zmian węzłowych, łącznie było to 0,09% (28). Niektórzy autorzy przyjmują, że częstość występowania ropnych zmian węzłowych w granicach 1-2% stanowi górną granicę ich społecznej akceptowalności. W przypadku przekroczenia tej granicy szczepionkę należy zmienić (17, 29, 32, 33). Zmiany ropne węzłów chłonnych i uogólniony rozsiew prątków BCG uważane są za istotne powikłania poszczepienne, wpływające na ocenę bezpieczeństwa szczepień i ich społeczną akceptację.

UOGÓLNIONY ROZSIEW BCG

Możliwość uogólnionego rozsiewu prątków BCG wykazał już jeden z twórców BCG - Calmette w doświadczeniu na świnkach morskich (17). Patogeneza tego rozsiewu jest podobna do procesów zachodzących przy naturalnym zakażeniu zjadliwym prątkiem. Atenuowane, ale żywe prątki BCG z miejsca szczepienia wędrują do najbliższych węzłów chłonnych, a następnie rozprzestrzeniają się do odległych narządów i tkanek drogą układów limfatycznego i krwionośnego. U zdecydowanej większości szczepionych - poza powstaniem nadwrażliwości tuberkulinowej i częściowej odporności na zachorowanie - nie występują inne ogólnoustrojowe, czy też narządowe objawy tego rozsiewu. Tylko wyjątkowo - przy obniżeniu odporności organizmu - następstwem tego rozsiewu może być rozwój choroby (17, 25, 26, 33-50). W zależności od dalszego rozwoju takiego uogólnionego rozsiewu Lotte w swojej klasyfikacji wyróżnia przypadki o przebiegu posocznicy BCG - kończące się śmiercią (*fatal case*) i przypadki o lepszym rokowaniu

(*non fatal case*) (17,26). Te ostatnie mogą się manifestować jako zmiany w zakresie jednego narządu (układu) lub w wielu narządach.

Uogólniony rozsiew BCG - *case fatal*. Jest to bardzo rzadko występujące powikłanie poszczepienne o bardzo ciężkim przebiegu i klinicznych objawach posocznicy, zazwyczaj kończącym się śmiercią. Aż do lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku nie było doniesień o tej postaci powikłania. Pierwsze doniesienia pochodzą z krajów skandynawskich (34,35). Lotte i wsp. w pierwszym międzynarodowym badaniu oszacowali występowanie tego powikłania na: od 1 przypadku na milion do 1 na 10 mln (17). W drugim badaniu obejmującym 5,5 mln szczepionych w sześciu krajach w latach 1979-1981 i obserwowany do 1983 roku częstość występowania tego powikłania wynosiła 1,9 mln szczepionych (26). Inny badacz analizując przypadki tzw. idiopatycznych rozsiewów BCG, ocenia ich występowanie we Francji na 0,59/milion szczepionych (36). W badaniu Lotte i wsp. (24) obejmującym 5,5 miliona szczepionych w 6 krajach (RFN, NRD, Dania, Węgry, Rumunia, Jugosławia), w latach 1979-1981 nie stwierdzono żadnego przypadku tego powikłania. Większość opisywanych przypadków występowała w ciągu sześciu miesięcy od szczepienia (17). Znany jest przypadek, w którym rozsiew prątków BCG wystąpił dopiero w 6 lat po szczepieniu. Dotyczyło to 18-letniego chłopca z wadą układu odpornościowego (37). W Polsce to powikłanie występuje niezmiernie rzadko. Opisano dotychczas kilka takich przypadków o zróżnicowanym stopniu ich udokumentowania (36, 38, 50). Kiedy dochodzi do uogólnionego rozsiewu BCG i rozwoju choroby mamy do czynienia z objawami uogólnionego zakażenia z typowymi objawami klinicznymi posocznicy, takimi jak: wysoka gorączka, postępujące wyniszczenie, liczne ogniska ropne, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, krezki i innych węzłów obwodowych, powiększenie śledziony i wątroby. Często występują dodatkowe zakażenia oportunistyczne (*Salmonella*, *Mycobacterium abscessus*). Choroba ta może mieć przebieg gwałtowny, ale może też przebiegać rzutami i trwać kilka lat. Dlatego dla rozpoznania istotne jest wykrycie prątków *Myc. bovis* BCG. Rokowanie mimo stosowania leków przeciwaprątkowych jest bardzo często niepomyślne. Choroba zazwyczaj kończy się śmiercią, a z krwi, innych płynów ustrojowych (płyn mózgowo-rdzeniowy) oraz wielu narządów można wyhodować prątki BCG. Podczas autopsji stwierdza się zmiany ziarniniakowate, ogniska serowacenia w wielu węzłach chłonnych, narządach (wątroba, śledziona, płuca, kości, stawy, opony mózgowie). Istnieją ugruntowane podstawy pozwalające twierdzić, że ta postać powikłań jest związana z defektem układu immunologicznego o charakterze wrodzonym (upośledzenie mechanizmów wewnątrzkomórkowego niszczenia prątków) lub nabytym, już zidentyfikowanym lub jeszcze nie. W tym ostatnim przypadku jest on określany jako idiopatyczny rozsiew prątków BCG (17, 26, 33-50).

Rosiew BCG - *case non fatal*. Zapalenie kości i szpiku - *osteitis/ osteomyelitis BCG* - jest jedną z najczęściej opisywanych postaci rozsiewu prątków BCG o pomyślnym rokowaniu - *case non fatal* (17, 26, 33, 51-53). Pierwsze doniesienia o tym powikłaniu pojawiły się w latach 50-tych ubiegłego stulecia i pochodziły z krajów skandynawskich (17, 33, 51). Częstość występowania tego powikłania waha się w różnych krajach w dość szerokich granicach: od najniższej w Japonii - 1 przypadek na 100 milionów szczepionych (33) do najwyższej - ponad 300 przypadków na milion szczepionych w Finlandii (17, 25, 26). Lotte na podstawie wyników retrospektywnej analizy szacuje występowanie

tego powikłania w granicach od 1 przypadku na 100 tysięcy do 1 na milion szczepionych (17). W następnym badaniu obejmującym 6 krajów europejskich. Wbrew oczekiwaniom, nie stwierdzono żadnego przypadku tej postaci powikłania (24). Powikłania w postaci zapalenia kości stały się przedmiotem szerszego zainteresowania na początku lat 70 ubiegłego wieku. Wtedy to w Szwecji i Finlandii nastąpił gwałtowny wzrost występowania tego powikłania. I tak w Szwecji jego częstość wzrosła z 1 przypadku na 40 000 szczepionych w latach 60-tych do 1 przypadku na 3 000-4 000 szczepionych w latach 1972-1975. Gwałtowny wzrost tego powikłania do ponad 300 przypadków na milion szczepionych zarejestrowano w tym samym czasie w Finlandii. W obu tych krajach, w tym samym czasie (1971r.) zmieniono producenta szczepionki BCG (17, 25, 26, 51-52). Wzrost częstości występowania tego powikłania do wartości 35/100 000 szczepionych wystąpił w latach 1982-1985 w Czechosłowacji (25, 26, 53). W tym kraju również zbiegł się on ze zmianą dotychczas stosowanej, własnej szczepionki BCG (z podszczepu Praga) na silniejszą - rosyjską (53, 54).

Rozsiew BCG występuje najczęściej między 7 a 24 miesiącem, choć zdarzają się przypadki wystąpienia po kilku, a nawet kilkunastu latach po szczepieniu. Najczęstszym miejscem zmian chorobowych są nasady i przynasadowe części kości długich, są one bowiem najlepiej ukrwionymi częściami kończyn dolnych. Często zlokalizowane są w obrębie klatki piersiowej (mostek, żebra). Niekiedy (rzadko) zmiany mogą dotyczyć także mniejszych kości nadgarstka i śródstopia lub innych kości. Zdecydowanie częściej występują u niemowląt i małych dzieci (17, 26). Nie stwierdzono związku między występowaniem tego powikłania a płcią i występowaniem zaburzeń immunologicznych czy też z predyspozycją rodzinną.

Toczeń - *tuberculosis luposa post BCG*. Jest to bardzo rzadko występujące powikłanie poszczepienne (17, 25, 26). Najczęściej zmiany tego typu były opisywane w krajach skandynawskich (23, 25, 39, 55). W Polsce dotychczas opisano kilkanaście przypadków (28, 56, 57). W materiale autora było ich 11 w ciągu 7 lat (28). Oszacowana na tej podstawie częstość występowania - 1,5/1 milion szczepionych. W miejscu szczepienia lub w jego pobliżu występują czerwono-brunatne lub żółto-brunatne guzki toczniowe dobrze odgraniczone od otoczenia, tworzące ogniska o powierzchni od kilku do kilkunastu centymetrów, o nieregularnych zarysach i nieco wzniesionym brzegu i spłaszczonym centrum. Ulegają rozpadowi pozostawiając pozaciągane blizny. Guzki dają dodatni wynik diaskopii tzn. po naciśnięciu szkiełkiem przybierają barwę palonego cukru. W guzkach w badaniu histologicznym stwierdza się zmiany o charakterze ziarniny gruczliczej. Ze zmian można wyhodować prątki (55-60). Podkreśla się częstsze występowanie tego typu powikłania po silnych szczepionkach - w Polsce były to przypadki po szczepionce duńskiej. Występują one u starszych dzieci oraz w okresie pokwitania, częściej po rewakynacjach (56, 57). Zwraca się uwagę na rolę stanu immunologicznego organizmu i osobnicze cechy skóry (56, 57, 58).

Inne zmiany skórne towarzyszące szczepieniu BCG. W tej grupie wyróżnia się takie zmiany jak: keloid, rumień guzowaty, a także wypryski skórne, zmiany typu tuberkuloidów, liszaja, *dermatomyositis* (17, 25, 26, 58, 59).

Keloid - bliznowiec. U znikomego odsetka szczepionych zamiast normalnej blizny w miejscu szczepienia powstaje bliznowiec - keloid. Jest to guz z tkanki łącznej włóknistej, czerwono-siny lub brunatny, zazwyczaj nieregularnego kształtu i różnej

wielkości, wyniosły ponad otaczającą skórę, często ze smugowatymi wypustkami przechodzącymi bez wyraźnej granicy w skórę otoczenia (tym się różni od przerosłej blizny), przeważnie niebolesny (58, 59). W przeciwieństwie do przerosłej blizny, nigdy nie cofa się samoistnie. Jego powstawanie nie jest związane z samą szczepionką BCG, a jedynie z urazem skóry do jakiego dochodzi przy podawaniu szczepionki (ukłucie) (17, 24, 25, 33). Powstaje i rozwija się on w miejscu urazów, niekiedy niewielkich, jak np. szczerpienie, a także w miejscu blizn różnego pochodzenia (58, 59). Pojawia się po pewnym czasie od wygojenia zmiany miejscowej. Jego powstawanie jest związane z rasą i typem skóry. Rozwija się częściej u kobiet, niż u mężczyzn, 10 razy częściej u ciemnoskórych, niż u białych. Częściej niż u białych występuje także wśród osób rasy żółtej (17, 25, 30, 58, 59). W Polsce to powikłanie występuje rzadko. W zestawieniu autora z lat 1994-2000 zgłoszono 30 przypadków. Częstość występowania wynosiła 4 przypadki na milion szczepionych (28). W badaniu A.Lotte keloidy stanowiły ponad 12% zgłoszonych powikłań. Ponad 4/5 zgłoszonych przypadków pochodziło z Azji i Afryki (17).

Rumień guzowaty - *Erythema nodosum* powstaje jako skórny odczyn alergiczny w przebiegu zakażeń bakteryjnych (np. paciorkowych), także w przypadku zakażenia *Mycobacterium*. Jest to żywoczerwony, guzowaty twór pojawiający się najczęściej na przedniej powierzchni podudzi. Nie ulega rozpadowi. Ustępuje bez powstawania blizn. Wystąpienie rumienia guzowatego jest alergiczną reakcją na podanie prątków BCG (17, 58, 59, 60).

Odczynem alergicznym na prątki i inne bakterie są także **tuberkuloidy**. Występują jako drobne guzki ulegające martwicy, owrzodzeniu. Goją się przez wytworzenie ostro konturowanej blizny (58, 59). Zmiany te są przypisywane gruźlicy, choć tego nie udowodniono bezpośrednio - nigdy w zmianach nie stwierdzono prątków. Jednak ustępują one po leczeniu przeciwprątkowym, a częstość ich występowania zmniejszyła się wraz ze spadkiem zapadalności na gruźlicę (58-59). Poza zmianami skórnymi (rumień guzowaty), będącymi wyrazem typu reakcji alergicznej na szczepionkę BCG, do tej grupy należy zaliczyć także zapalenie tęczówki i spojówki. Tylko wyjątkowo po szczepieniu BCG może dojść do objawów wstrząsu anafilaktycznego (26). Występuje on u osób uczulonych na nośniki prątków (sacharozę, laktozę), zawarte w niektórych szczepionkach BCG. Polska szczepionka nie zawiera tych związków.

SYSTEM NADZOROWANIA NIEPOŻĄDANYCH ODCZYNÓW POSZCZEPIENNYCH (SURVEILLANCE)

Aby wiarygodnie ocenić bezpieczeństwo szczepień, jak również prawidłowo analizować koszty i korzyści szczepień - w tym również szczepień BCG - konieczny jest system stałego monitorowania sytuacji epidemiologicznej i nadzoru szczepień (*surveillance*) - w tym nadzoru nad niepożądanymi odczynami poszczepiennymi (5, 17, 25, 26, 33, 61, 62). Taki system nadzoru działa najlepiej jeśli prowadzony jest wg jednolitych zasad - tak w skali krajowej jak i międzynarodowej. Tylko wtedy pozwala on na ocenę skali występowania nop i porównania w skali krajowej i międzynarodowej. Warunkiem działania takiego nadzoru (*suveillance*) szczepień jest istnienie odpowiednich, wystandaryzowanych narzędzi, a więc w miarę precyzyjnych definicji przypadku nop podlegającego zgłaszaniu (17, 26, 33). Potrzebne jest sprawne funkcjonowanie systemu rejestracji, zgłaszania i analizowania tych danych - czyli funkcjonowanie krajowego rejestru

niepożądanych odczynów poszczepiennych. Gwarantem wiarygodności systemu jest ponadto odpowiednie wyszkolenie uczestników nadzoru nad szczepieniami ochronnymi. Taki system powstał na początku lat siedemdziesiątych w Szwecji i w Niemczech (17, 26). Wg WHO w 2000 r. w 74 krajach świata funkcjonował w różnym zakresie system monitorowania szczepień ochronnych (1). Mimo to zwraca się uwagę na znaczące niedorejestrowanie nop po szczepieniu BCG (choć nie tylko) (17, 26, 33, 62). Wskazuje się na znaczną różnicę między biernym (spontanicznym) zgłaszaniem się osób z nop, a ich aktywną obserwacją i obowiązkowym zgłaszaniem. Wprowadzenie aktywnego nadzoru i wprowadzenie obowiązkowej rejestracji nop znacząco zwiększa liczbę rejestrowanych przypadków. FitzGerald podaje, że w 1987 r. w całej Kanadzie w systemie biernym zgłoszono tylko 2 nop-y, podczas gdy przy aktywnej rejestracji - tylko w samej Brytyjskiej Kolumbii - zgłoszono 67 przypadków w latach 1984-1987 (62). Zwraca się także uwagę na fakt, że wprowadzenie obowiązku zgłaszania nop w Szwecji w 1972 roku mogło wpłynąć na pozorne zwiększenie liczby rejestrowanych w tym czasie powikłań kostnych (26). Aktywny system wykrywania i rejestracji powikłań poszczepiennych sprawił, że odsetek dzieci z ropnymi powikłaniami węzłowymi „wzrósł” w Mozambiku z 1,3% na 7,4% (32,61). Podkreśla się, że w wielu krajach wzrost liczby powikłań był zbieżny z wprowadzeniem obowiązkowego rejestrowania powikłań (26, 33).

W Polsce do 1994 r. nie istniał system rejestracji niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG. W tym roku z inicjatywy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc powstał krajowy system rejestracji niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG. W systemie tym ostatecznego rozpoznania i zgłoszenia nop dokonuje wyznaczony na danym terenie konsultant - pediatra-pulmonolog. Dzieci z podejrzeniem nop są do niego kierowane przez lekarza rodzinnego, pediatrę. Po ostatecznym rozpoznaniu nop lekarz - konsultant zgłasza go do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, na specjalnym formularzu. W Instytucie dokonuje się corocznych analiz powikłań po szczepieniu BCG. Wyniki tych analiz i wypływające z nich wnioski były przedmiotem regionalnych spotkań konsultantów wojewódzkich z lekarzami pediatrami, epidemiologami z WSSE (28). W spotkaniach brali udział przedstawiciele Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakładu Badania Surowic i Szczepionek, Zakładu Epidemiologii PZH oraz Wytwórni Surowic i Szczepionek w Lublinie. Wyniki analiz ogólnopolskich jak i częściowych były także przedmiotem publikacji (28, 64-66). W ostatnich dwóch latach w związku z reformą ochrony zdrowia system ten uległ osłabieniu i dezorganizacji. Według uchwalonej niedawno Ustawy o chorobach zakaźnych i zakażeniach z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. Nr 28 z 31.X.2001) „niepożądany odczyn poszczepienny - to objawy kliniczne czasowo związane z dokonaniem szczepieniem ochronnym”. Zgodnie z Ustawą niepożądane odczyny poszczepienne należy obowiązkowo zgłaszać do terenowej stacji sanitarno-epidemiologicznej. Zgłoszenia dokonuje lekarz, który rozpoznał nop. Należy mieć nadzieję, że Ustawa usprawni system zgłaszania nop jako integralną część składową ogólnokrajowego systemu nadzoru nad szczepieniami.

*I Szczuka*SAFETY OF BCG VACCINATIONS - ADVERSE EVENTS FOLLOWING
IMMUNIZATION.PART I. TYPES, OCCURRENCE AND REGISTRATIONS OF ADVERSE EVENTS
FOLLOWING IMMUNIZATION

SUMMARY

Based on review Polish and world literatura on adverse reactions after BCG immunization - types, occurrence, recording and reporting system of complication has been described.

PIŚMIENICTWO

1. WHO vaccine preventable diseases: monitoring system. 2000 Global summary. Department of Vaccines and Biologicals. World Health Organization, Geneva. 2000.
2. Gruźlica i Choroby Układu Oddechowego w Polsce w roku 2000 (red. Szczuka I). Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą. Warszawa 2001.
3. Ministerstwo Zdrowia. Biuletyn Statystyczny nr 3, Gruźlica. Rok 1960. Warszawa: PZWL; 1962.
4. Leowski J, Rudzińska H. 30 lat w walce z gruźlicą w PRL. Gruźlica i Choroby Płuc 1974;42:478-664.
5. Magdzik W. Surveillance niepożądanych odczynów poszczepiennych (AEFI). Przegl Epidemiol 1992;55:26-33.
6. Rouillon A, Waaler H. BCG vaccination and epidemiological situation. A decision - making approach to the use of BCG. Adv Tuberc Res 1976;19:64-126.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement of BCG vaccination. Geneva 1995;70:229-36.
8. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis. Gustaw Fiszer Verlag Jena 1981.
9. Neumann G. Kindertuberkulose in Stuttgart in 1975-1980 Epidemiologische Betrachtungen. Offentl Gesundheitswes 1981;43:550-5.
10. Lotte A, Lert F, Petitjean R, i in. Cost (efficacy and cost) benefit of BCG vaccination in France. Bull Int Union Tuberc 1979;54:325-6.
11. Zieliński A. Epidemiologiczne badania efektywności szczepień. Przegl Epidemiol 2001;55:197-205.
12. Calmette A. La vaccination preventive de la tuberculose par la BCG Conf. Int du BCG. Paris 1928. Annls Inst Pasteur 48 suppl. bis 12:12-35.
13. Turpin R, Chasagne P. Evolution pendant trois ans et demi d'une becegite lymphoganglionnaire a rechutes. Arch Fr Pediatr 1954;11:269-71.
14. Weill-Halle B, Turpin R, Maas A. Etude clinique des reactions a l'infection tuberculeuse des nowurissons vaccines par inqestion de BCG. Pres med 1932;86:1606-12.
15. Zeyland J, Piasecka-Zeyland. Niezwykłe odczyny po BCG. Nowiny Lekarskie 34:301-10.
16. Wierzbowska-Prokopowicz M. Gruźlica u dzieci szczepionych BCG i powikłania poszczepienne. Pediatr Pol 1949;7-8:665-73.
17. Lotte A, Wasz-Hockert, Poisson N, i in. BCG complications. Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv Tuberc Res 1984;21:107-245.
18. Stopnicka M. Cele i zadania poradni „powikłań” po szczepieniu BCG. Pediatr Pol 1951;26:886-893.
19. Krzyszkowska A. „Powikłania” po szczepieniach przeciwgruźliczych. Gruźlica 1955;23:725-30.

20. Szustrowa J. Wzmoczone odczyny poszczepienne. *Gruźlica* 1956;24:965-75.
21. Wierzbowska M. Dalsze spostrzeżenia dotyczące tzw. powikłań po szczepieniu BCG. *Pediatr Pol* 1960;35:863-9.
22. Telatycki M, Zajączkowska J. Szczepienia BCG rozprawa o biologicznej metodzie zapobiegania gruźlicy. Warszawa PZWL; 1954.
23. Zapaśnik-Kobierska MH. Szczepienia przeciwgruźlicze. Warszawa PZWL; 1966.
24. Clinical Expert Report. BCG vaccine SSI Axel Kok-Jensen (red). Kopenhaga 1991.
25. World Health Organization. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Department of vaccines and other biologicals. WHO Geneva 1999.
26. Lotte A. Wasz-Hockert, Poisson N. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bull Int Union Tuberc* 1988;63:47-9.
27. Wytyczne Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wykonywania prób tuberkulinowych i szczepień BCG. Warszawa 1995.
28. Szczuka I. Niepożądane odczyny po szczepieniu BCG w Polsce w latach 1994-2000. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą. W przygotowaniu do druku do Przeglądu Epidemiol.
29. Aijan N. Vaccination Institut Merieux. LYON 1988.
30. World Health Organization. BCG vaccination of the newborns. Rationale and guidelines for country programmes. Document WHO/TB. 86; 147.
31. Mande R, Fillastre C, Herracult A. Les adenites suppurees du BCG Etude sur 30.000 sujets vaccines. *Rev Tuberc* 1958;22:165-73.
32. Frappier A, Panniset M. Conference Internationale Technique du BCG. *Bull Int Union Tuberc* 1957; 1-2:73-9.
33. Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *WHO EPI GEN* 89;3.
34. Thrap-Meyer H. Generalized BCG infection in man. I Clinical Report. *Acta Tuberc Scand* 1954;29:173-9.
35. Oeding P, Hesselberg I. Generalized BCG infection in man II Bacteriological investigation. *Acta Tuberc Scand* 1954;29:180-7.
36. Dzieniszewska-Klepacka AL, Lewicki Z. Przypadek śmiertelnego rozsiewu BCG u niemowlęcia 5,5 miesięcznego z dyshormonsis. *Gruźlica* 1958;26:43-9.
37. Passwell J, Katz D, Frank Y, i in. Fatal disseminated BCG infection. *Am J Dis Child* 1976;130:433-6.
38. Pyda E, Pinkawa E, Guzikowska E. Dwa przypadki gruźlicy uogólnionej u rodzeństwa, wywołanej prawdopodobnie prątkiem BCG na podłożu niedoboru odporności komórkowej. *Wiad Lek* 1978;31:413-5.
39. Sharma MK, Foroozanfar N, Ala FA. Progressive BCG infection in an immunodeficient child treated with transfer factor. *Clin Immunol Immunopathology (obecnie Clinical Immunol)* 1978;10:369-80.
40. Mackay A, Alcorn MJ, Macleod I, i in. Fatal disseminated BCG infection in an 18-year-old boy. *Lancet* 1980;27:1332-4.
41. Catanzaro A, Melish ME, Minkoff DI. Disseminated BCG infection. *J Pediatr* 1981;99:268-71.
42. Katzir Z, Okon E, Ludmirski A, i in. Generalized lymphadenitis following BCG vaccination BCG in an immunocompetent 12-year-old boy. *Eur J Pediatr* 1984;141:165-7.
43. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanshe S, Fischer A. Immunological conditions of children with disseminated BCG infection. *Lancet* 1995;346:581.
44. World Health Organization. Scientific Group Report on primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1995;99(S1):1-24.

45. Jacob CM A, Pastorino AC, Azavedo AA. Mycobacterium bovis dissemination (BCG strain) among immunodeficient Brazilian infants. *Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:202-6.
46. Casanova JL, Blanches S, Emile JF, i in. Idiopathic disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996;98:774-8.
47. Talbot EA, Perkins MD. Disseminated Bacille Calmette-Guerin. Disease after vaccination case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1139-46.
48. Jouanquy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, i in. Partial interferon by receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. Rapid publication. *J Clin Invest* 1997;10:2658-64.
49. Sledziewska J, Rowińska-Zakrzewska E. Rola interferonu- γ w rozwoju zjawisk odpornościowych w gruźlicy. *Pneumonol Alergol Polska* 2000;68:388-93.
50. Informacja osobista od prof. Bernatowskiej.
51. Wasz-Hockert O, Backman A, Brander E, i in. Further studies on chronic osteitis in infancy caused by BCG vaccination in newborns. *Bull Int Union Tuberc* 1976;51:251-3.
52. Bottiger M, Romanus V, de Verdier C, i in. Osteitis and other complications caused by generalized BCG -itis. *Acta Pediatr Scand* 1982;71:471-8.
53. Galliova J, Slosarek M, Stasna J. BCG vaccination of neonates in the CSR using a Soviet vaccination. *Stud Pneumol Phtis Cehoslov* 1983;43:24-32.
54. Vallishayee RS. Tuberculin sensitivity and skin lesion in children after vaccination with 11 different BCG strains. *Tuberculosis* 1974;51:489-94.
55. Imerslund O, Jonsen T. Lupus vulgaris and multiple lesions bone lesion, caused by BCG. *Acta Tuberc Scand* 1954;30:116-23.
56. Pietrzykowska A, Szymczak B. Przypadek tocznia powstałego w miejscu szczepienia BCG. *Gruźlica* 1957;25:897-900.
57. Zapaśnik-Kobierska MH, Kucewicz A, Szubiński J. Spostrzeżenia dotyczące tocznia skóry po szczepieniu BCG. *Gruźlica* 1969;37:255-60.
58. Jabłońska S, Chorzeński T. *Dermatologia. Podręcznik dla studentów medycyny, lekarzy.* Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1994.
59. Straszyński A. Powikłania objawiające się w skórze po szczepieniach BCG. W: Jabłońska S. *Zarys dermatologii i wenerologii.* Warszawa: PZWL; 1955.
60. Wąsik F, Baum E, Szepietkowski J. *Atlas chorób skóry.* Volumed 1993.
61. World Health Organization: Suppurative lymphadenitis following interdermal BCG vaccination of pre-school children. *Bull Wld Hlth Org* 1955;12:143-63.
62. FitzGerald JM. Management of adverse reaction to bacille Calmette-Guerin vaccine *Clin Infect Dis* 2000;31:75-6.
63. World Health Organization. Lymphadenitis associated with BCG immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1988;63:381-8.
64. Szczuka I. Niepożądane odczyny po szczepieniach BCG w Polsce w latach 1994-1997. *Pneumonol Alergol Pol* 1999;67:208-16.
65. Ceglecka-Tomaszewska K, Swiecicka V, Ryll B. Powikłania po szczepieniach BCG u dzieci obserwowanych w latach 1989-1991. *Pediatr Pol* 1993;68:41-5.
66. Pańkowska A. Powikłania po szczepieniu BCG w województwie łódzkim w roku 1994. *Raport Pneumonol Alergol Pol* 1995;63(supl.1):176.

Adres autora:

Ireneusz Szczuka

Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa