

## گزارش دو مورد سل منتشر ناشی از واکسن ب.ث.ژ در کرمانشاه و مروری بر مقالات

دکتر کیقباد قدیری<sup>۱</sup>، دکتر ماندانا افشاریان<sup>۲</sup>، دکتر سیاوش وزیری<sup>۳</sup>، دکتر فیض ا... منصوری<sup>۴</sup>، صحبت الله نامداری<sup>۵</sup>

۱- فوق تخصص بیماریهای عفونی اطفال استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، بیمارستان آموزشی درمانی امام رضا (ع)، کرمانشاه، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی (مؤلف مسئول) K\_ghadiri@yahoo.com

۲- متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳- کارشناس بیماریها

### چکیده

**زمینه و هدف:** تلقیح واکسن ب.ث.ژ در کنار فوایدی که دارد می تواند باعث عوارض گوناگونی گردد، که خطرناکترین آنها سل منتشر ناشی از واکسن است که عارضه نادری می باشد و معمولاً نقص ایمنی زمینه ساز آن است. استئومیلیت هم یکی از عوارض آن است. تشخیص سریع و شروع درمان مناسب لازمه موفقیت در درمان سل منتشر ناشی از ب.ث.ژ می باشد.

**یافته ها (معرفی بیماران):** مورد اول شیرخوار سه ماهه ای است که به علت تب، بی حالی و زخم در ناحیه اگزیلاری سمت واکسن ب.ث.ژ مراجعه نموده و تشخیص سل منتشر ناشی از واکسن در او داده شد و تحت درمان قرار گرفت. مورد دوم هم شیرخوار ۷ ماهه ای است که با زخم و لنف آدنوپاتی ناحیه اگزیلاری سمت تلقیح واکسن و گردن و تورم بازوی راست مراجعه نمود و با تشخیص سل منتشر ناشی از واکسن و استئومیلیت ب.ث.ژ تحت درمان قرار گرفت. نقائص ایمنی مختلفی باعث این عوارض می شوند. در بررسی ما نقائص شناخته شده قابل تشخیص در کشور را نداشتند. در مطالعات جدید نقائص متعددی در مسیر گاماانترفرون- انترکولین ۱۲ شناخته شده اند که باعث سل منتشر ناشی از واکسن و برخی عوارض دیگر می شوند. با توجه به اینکه بیماران ما نقص ایمنی شناخته شده که باعث این بیماری شود را نداشتند، جزء اختلالات مسیر گاماانترفرون- انترکولین ۱۲ می باشند.

**نتیجه گیری:** در صورت وجود لنفاآدنوپاتی و زخم در اگزیلاری مجاور تلقیح ب.ث.ژ باید معاینه کامل توسط پزشک انجام گردد تا سل منتشر و استئومیلیت را در بیماران رد نمود. بخصوص در صورتیکه تب خفیف طولانی، ارگانومگالی، عدم وزن گیری کافی و ضایعات جلدی همراه آن باشد.

**کلید واژه ها:** سل، واکسن ب.ث.ژ، سل منتشر، استئومیلیت

وصول مقاله: ۸۵/۴/۳۱ اصلاح نهایی: ۸۶/۱/۱۵ پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۱۲

### مقدمه

برآورد می کنند (۱). واکسن ب.ث.ژ در کشور ما هم، در بدو تولد تلقیح می گردد و دوز تلقیح آن در بچه های زیر یکسال ۰/۵ ml است که در ناحیه دلتوئید بازوی راست بصورت داخل درم تزریق می گردد. واکسن ب.ث.ژ اگرچه جزء واکسن های کم خطر می باشد و عوارض خطرناک کمی دارد اما سل منتشر ناشی از تلقیح آن گرچه نادر است و شیوع آن کمتر از

واکسن ب.ث.ژ از سال ۱۹۲۱ در سراسر جهان مورد استفاده قرار گرفت. این واکسن از ارگانیسم مایکوباکتریوم بویس ساخته شده است. اثر محافظتی این واکسن را بطور کلی ۶۰-۴۰٪ در نظر می گیرند و محافظت علیه سل میلیاری و مننژیت سلی را ۹۰-۸۰٪

که دارای سینوس بود که با فشار ترشحات چرکی خارج می‌شد. همچنین بیمار دارای آدنوپاتی گردنی دو طرفه و آدنوپاتی اینگوینال دو طرفه (لنف آدنوپاتی جنرالیزه) هم بود. غدد فوق کوچک بودند و قطری کمتر از ۱ سانتیمتر داشتند. هپاتومگالی و huge splenomegaly در معاینه مشهود بود. بیمار به علت توکسیک بودن، تحت درمان آنتی‌بیوتیکی وسیع الطیف قرار گرفت و با شک به عفونت سلی منتشر ناشی از واکسن ب.ث. ژ تحت درمان با ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و گامااینترفرون قرار گرفت. از ترشحات ناحیه اگزیلاری اسمیر اسید فاست و کشت تهیه شد که در اسمیر اسید فاست مایکوباکتریوم مشهود بود و نتیجه کشت هم برای مایکوباکتریوم بویس مثبت بود. بیمار تحت بیوپسی کبدی هم قرار گرفت که هپاتیت گرانولوماتوس با اسید فاست مثبت گزارش گردید. درگیری ریوی به نفع سل منتشر در گرافی وجود نداشت.

در بررسی آزمایشگاهی اولیه تعداد گلبولهای سفید بیمار ۱۸۶۰۰ بود با ۴۳/۲٪ نوتروفیل و ۵۲/۶٪ لنفوسیت، هموگلوبین ۸/۵ و پلاکت ۴۰۲۰۰۰. ESR بیمار برابر ۳۰ و CRP او ۳ مثبت گزارش شد. میزان سرمی ایمنوگلوبولین‌های IgE, IgA, IgG, IgM نرمال بود و آزمایشات CD۸, CD, CD4, CD3, CD2, CD۱۰, CD۱۳, CD۱۴, CD۱۹, CD۲۰, CD۳۳, CD۳۴, CD۴۱, HLA DR و NBT بیمار هم نرمال بود. تست HIV هم منفی گزارش شد. به بیمار در بدو تولد واکسن ب.ث.ژ در ناحیه دلتوئید سمت راست تلقیح شده بود که در محل زخم وجود داشت. بیمار بمدت ۱۵ روز تحت درمان آنتی‌بیوتیکی داخل وریدی در بیمارستان بود که با حال نسبتاً خوب ترخیص شد. آنتی‌بیوتیکهای معمولی قطع شدند و بیمار تحت درمان عفونت منتشر

یک مورد در یک میلیون دوز تلقیحی است (۲,۳)، اما مرگ و میر بالائی دارد و خطرناکترین عارضه واکسن می‌باشد (۱,۲). از آنجائیکه این واکسن در کشور ما به تمامی کودکان در بدو تولد تلقیح می‌گردد آشنائی با این عارضه خطرناک، و علل زمینه ساز آن و خصوصیات بالینی بیماری و توجه به آن در معاینه شیرخوارانی که والدین، آنها را به دلیل بزرگی غده لنفاوی مجاور محل تلقیح واکسن نزد پزشک می‌آورند، برای تمامی پزشکان خصوصاً متخصصین کودکان اهمیت زیادی دارد. زیرا تشخیص و درمان به موقع می‌تواند به بیماران کمک کند. در ضمن آشنائی با اطلاعات جدید در مورد نقایص منجر به سل منتشر ناشی از واکسن سبب تصمیم‌گیری مناسب درمانی می‌گردد همچنین از سال ۲۰۰۵ میلادی اطلاعات بیشتری در مورد نقش مسیر گاماانترفرون- انترکولین ۱۲ در ایجاد این عارضه به دست آمده است که در این مقاله در خصوص آن بحث می‌شود.

## معرفی بیماران مورد اول

بیمار، پسر ۲/۵ ماهه‌ای بود که با شکابت تب، کاهش تغذیه و تورم و ترشحات چرکی در محل تلقیح واکسن و زیر بغل از حدود ۱۵ روز قبل به بیمارستان آورده شده بود. در خانواده بیمار، سابقه یک مورد فوت در یکی از فرزندان در شیرخوارگی به علت عارضه تلقیح واکسن ب.ث.ژ وجود داشت، گرچه بیمار دارای برادر و خواهر سالم هم بود. در معاینه، بیمار تب دار و توکسیک بود، تأخیر در رشد داشت و چندین غدد لنفاوی بزرگ در ناحیه اگزیلاری سمت راست داشت که به هم چسبیده بودند و در ناحیه آبه تشکیل شده بود

ایمنوگلوبولین‌های مختلف، آزمایش CDهای مختلف، تست NBT، DHR، و کشت قرار گرفت و با تشخیص سل منتشر ناشی از مایکوباکتریوم بویس ترخیص شد. بیمار قبل از مراجعه به تهران با تشخیص سل منتشر ناشی از مایکوباکتریوم بویس متعاقب واکسن تحت درمان قرار گرفت که این تشخیص در مرکز طبی کودکان هم تایید گردید. نتایج تمام بررسی‌های نقص ایمنی که در مرکز طبی کودکان برای بیمار انجام شده بود طبیعی بود. در گرافی قفسه‌سینه علائمی به نفع درگیری ریوی وجود نداشت. بیمار تحت درمان با ایزونیازید، ریفامپین و کلاریترومایسین قرار گرفت که بهبودی واضح بعد از ۲۰ روز دیده نشد اما با اضافه نمودن گاما اینترفرون سیر بهبودی بیمار تسریع شد و در عرض حدود ۱۰ روز بهبودی واضح در زخم بیمار مشاهده شد، ترشحات سینوس‌ها اکثراً خشک شدند و لنف آدنیت قسمت گردنی تقریباً بهبودی کامل پیدا کرد.



تصویر ۱: در رادیوگرافی بعمل آمده در استخوان هوموروس سمت راست (محل تلقیح واکسن) استئومیلیت واضح مشهود است.

سلی ب.ث. شامل ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتال (که آخری بعداً تبدیل به کلاریترومایسین شد) و گاما اینترفرون قرار گرفت. در موقع ترخیص غدد لنفاوی بزرگ ناحیه اگزیلاری کوچک شده بودند. معجاری سینوسی غیر از یکی از بین رفته بودند ولی اسپلنومگالی پابرجا بود. در پیگیری هپاتومگالی از بین رفت ولی اسپلنومگالی پابرجا مانده بود ولی اندازه آن کوچک شده بود.

## مورد دوم

بیمار، پسر ۷/۵ ماهه‌ای بود که با تورم در ناحیه اگزیلاری سمت راست و محل تلقیح واکسن ب.ث. از چند ماه قبل، آورده شده بود که بتدریج بزرگتر شده بود. همچنین بیمار دارای تورم دست راست نیز گردیده بود. چند ماه قبل از مراجعه بیمار تحت عمل جراحی و خارج کردن غده متورم قرار گرفته بود اما بهبودی پیدا نکرده بود. بیمار در معاینه دارای لنف آدنوپاتی در دو طرف گردن و سینوس مترشحه در ناحیه اگزیلاری سمت راست و گردنی سمت راست بود. در سونوگرافی شکم، آدنوپاتی در طحال و پاراآئورت وجود داشت. بعدها بیمار آدنوپاتی در ناحیه اینگوینال سمت راست پیدا کرد. در کلیه سمت چپ هم نواحی هایپراکو با نمای سنگ دیده شد و در رادیوگرافی قفسه سینه در استخوان هوموروس سمت راست (که واکسن در همان سمت در بدو تولد تلقیح شده بود) استئومیلیت واضح مشهود بود (تصویر ۱). از بیمار آزمایش نمونه مغز استخوان به عمل آمد که طبیعی گزارش شد. از غدد لنفاوی و زخم سینوس‌ها اسمیر تهیه شد که مایکوباکتریوم فراوان گزارش شد. بیمار به مرکز طبی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه نمود که تحت بررسی کامل ایمنی از جمله آزمایش

## بحث

واکسن ب.ث.ژ از قدیمی‌ترین واکسن‌هایی است که در انسان مورد استفاده قرار گرفته و هنوز هم استفاده وسیعی در اکثر نقاط جهان دارد (۱). این واکسن اولین بار در سال ۱۹۲۱ به انسان تلقیح شد (۴) و بعد از آن بصورت وسیعی در اروپا مورد استفاده قرار گرفت. اما در برخی کشورها مانند آمریکا و هلند واکسن بصورت روتین استفاده نمی‌شود. در مورد میزان تأثیرگذاری آن در جلوگیری از بیماری سل اختلاف نظر وجود دارد ولی آنالیزهای انجام شده اثر آن در پیشگیری از سل ریوی را حدود ۶۰-۴۰٪ و در پیشگیری از فرم‌های خطرناک سلی مانند سل ارزنی و منژیت سلی حدود ۹۰-۸۰٪ برآورد کرده‌اند (۵،۶). واکسن ب.ث.ژ واکسن نسبتاً بی‌خطری است و عوارض خطرناک آن کم می‌باشد که شدیدترین آن عفونت منتشر ب.ث.ژ است که دارای شیوعی حدود ۱/۱۰۰۰۰۰۰-۱/۳۵ مورد است. استئومیلیت هم دارای شیوعی حدود ۱/۱۰۰۰۰۰۰ فرد واکسینه بوده، اپی فیز استخوانهای دراز را در بر می‌گیرد و ممکن است سالها بعد از تلقیح واکسن دیده شود (۱،۲).

عوارض لوکال، مثل آبسه زیرپوستی و لنف آدنوپاتی که بطور کلی خطرناک نیستند شایعترین عارضه بوده و در حدود ۲-۱٪ موارد ایجاد می‌گردند و غالباً نیاز به درمان خاصی نداشته و خودبخود دچار بهبودی می‌گردند (۱،۷،۸).

عفونت منتشر ناشی از واکسن ب.ث.ژ (Disseminated BCG infection) طبق تعریف به گسترش بالینی عفونت به حداقل دو ناحیه فراتر از منطقه تلقیح واکسن ب.ث.ژ گفته می‌شود (۹). اوائل اعتقاد بر این بود که اکثر موارد در زمینه نقائص ایمنی قبلاً شناخته

شده، ایجاد می‌گردد و مواردی را هم جزء ایدیوپاتیک در نظر می‌گرفتند (۱۳-۱۰). بعدها مطالعات نشان دادند که خیلی از مواردی که جزو ایدیوپاتیک یا ظاهراً بدون نقص ایمنی در نظر می‌گرفتند دارای نقص در مسیر اینترلوکین ۱۲- گاما اینترفرون هستند (۱۴).

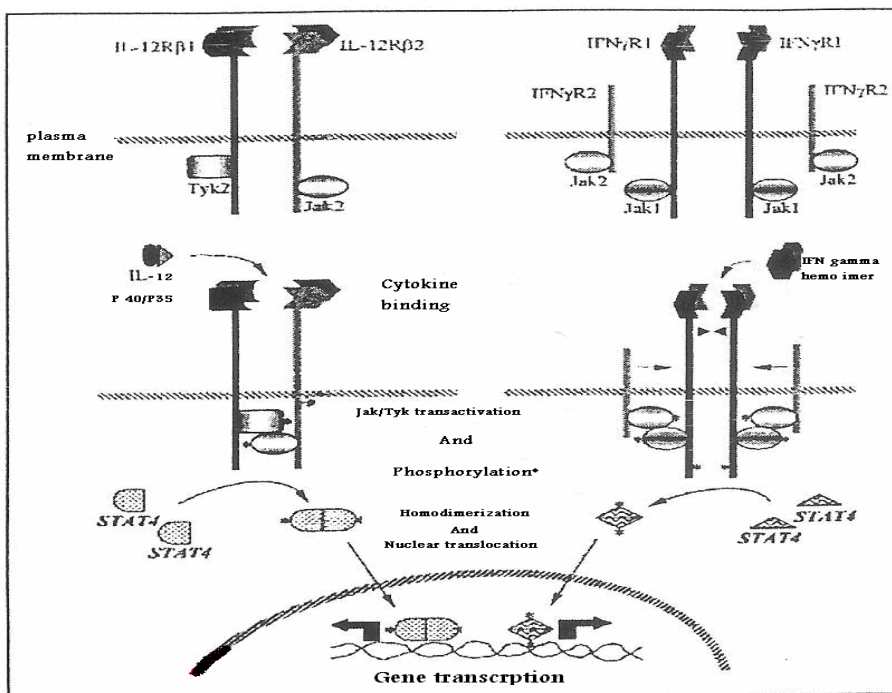
از لحاظ اپیدمیولوژیک عفونت منتشر ب.ث.ژ بیشتر در جنس مذکر ایجاد می‌شود که اگرچه علت دقیق آن معلوم نیست ولی شاید به علت شیوع بیشتر نقائص ایمنی مادرزادی در این گروه باشد (۱۳، ۲). این بیماری معمولاً در طی ۶ ماه پس از تلقیح واکسن ایجاد می‌گردد اما احتمال آن را حتی تا ۲۸ سال پس از تلقیح ذکر می‌کنند. طبق مطالعه Talbot و همکارانش حدود ۷۰٪ موارد بیماری در بچه‌های زیر ۲ سال دیده می‌شود (۲).

بیماری ب.ث.ژ منتشر علائم گوناگونی ایجاد می‌کند که شایعترین علائم بالینی آن، به ترتیب شیوع عبارتند از: تب، کاهش وزن، درگیری موضعی یا منتشر غدد لنفاوی و بخصوص طول کشیدن لنفادنیت چرکی همراه فیستولیزاسیون طولانی، تظاهرات پوستی مختلف، درگیری بافت نرم و هپاتواسپلنومگالی می‌باشد (۱۱، ۱۵، ۱۶). در دو بیمار ما تقریباً تمامی علائم بالا وجود داشتند. در مطالعه‌ای در مرکز طبی کودکان تهران طی سالهای ۸۰-۷۶ دکتر کریمی و همکاران در طی ۵ سال هشت مورد از این بیماری را گزارش نمودند (۱۶). بر اساس مطالعه Daoud W با بررسی ۶۱۴۵ کودک واکسینه شده، یک مورد عفونت منتشر ناشی از واکسن ب.ث.ژ گزارش شد (۱۷) و در لهستان در طی ۷ سال در ۷۳۵۴۷۸۰ کودک تنها یک مورد دیده شد که دلیل احتمالی آن نقص نسبی در مسیر اینترلوکین ۱۲- گاما اینترفرون ذکر گردید (۱۸). در مطالعه‌ای ده ساله در

ماکروفازهایی که مایکوباکتریومها را بلع می کنند ایجاد IL12 می کنند که این از طریق رسپتورهای خود به نام IL-12R که دو نوع است ( IL12RB1 & IL12RB2 ) باعث تحریک سلولهای Natural Killer Cell, T می گردد. فسفریلاسیون STAT4 مرتبط با IL-12R باعث تولید انترفرون گاما (IFN-gamma) می گردد. انترفرون گاما از طریق رسپتورهای خود (IFN gamma R1 & R2) در روی سلولهای هسته دار باعث up regulation ژنهای خاص و فعالیت آنها می گردد (۱۴, ۲۵, ۲۶). (شکل ۱) مسیر شماتیک انترفرون گاما- اینترکولین را نشان می دهد.

کانادا ۶ مورد از این بیماری گزارش شد (۱۹). در سال ۲۰۰۶ یک مورد استئومیلیت، شش ماه بعد از واکنش در هوموروس توسط Segal S گزارش شد که دچار شکستگی پاتولوژیک شده بود و ضایعات لیتیک متعدد در گرافی داشت (۲۰).

در مورد علل ایجادکننده عفونت سلی منتشر ناشی از ب.ت.ژ. مباحث زیادی وجود دارد و بیشتر در افراد با نقص ایمنی دیده می شود، ولی جدیداً توجه خاصی به نقائص مادرزادی در مسیر انترفرون گاما- اینترلوکین ۱۲ مبذول شده است (۱۴, ۲۱, ۲۲). این مسیر دارای نقش مهمی در پاسخ ایمنی نرمال و پاتولوژیک بوده که نقائص آن دارای زمینه ژنتیکی می باشد (۲۳, ۲۴).



شکل ۱: مسیر انترفرون گاما- اینترلوکین

regulation بیشتر انترلوکین ۱۲ می گردد. انترفرون گاما باعث کشته شدن مایکوباکتریومها می گردد (۱۴). در

انترفرون گاما با تأثیر روی فاگوسیتها باعث تولید فاکتور نکروزیز توموری آلفا (TNF-α) می گردد و up

دارد. بیماران ما نقائص شناخته شده معمول در سیستم سلولی و هومورال را نداشتند و تا زمان نگارش مقاله مشکل دیگری غیر از عفونت منتشر ب.ث. ژ نداشتند. بیمار اول که در حالت شوک سپتیک بود باطن بالینی به عفونت منتشر ب.ث. ژ قبل از حاضر شدن جواب آزمایشات تحت درمان ضد سل شامل: ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول و انترفرون گاما قرار گرفت که بعد کلاریترومایسین جایگزین اتامبوتول شد. مورد دوم هم مشابه مورد اول بود. مدتی بعد از شروع درمان ترشحات فیسچولر تقریباً از بین رفتند و حال عمومی آنها نسبتاً خوب است گرچه در مورد پروگنوز نهائی نمی‌توان اظهار نظر کرد چون مواردی از نقص در مسیر انترلوکین ۱۲- گاما انترفرون به انترفرون جواب نمی‌دهند و در کل بیماری تا ۷۰-۵۰٪ موارد کشته شده است. با توجه به اینکه دو بیمار ما نقائص ایمنی معمولی را نداشتند نقص آنها در مسیر اینترلوکین ۱۲ گاما اینترفرون می‌باشد. با توجه به مطالب فوق ضرورت دارد پزشکان ما از عوارض خطرناک اما با شیوع کم واکسن ب.ث. ژ آگاه باشند و موقع معاینه کودک با آدنیت ناشی از واکسن، معاینه کامل انجام داده و از جمله غدد لنفاوی گردنی و زیر بغل مجاور را معاینه نمایند و به هپاتواسپلنومگالی توجه نمایند چرا که در صورت وجود موارد فوق باید جهت عفونت ب.ث. ژ منتشر بیماری را بررسی نمود.

میان نقائص رسپتورهای آلفا نقص در رسپتور R1 و R2 انترفرون گاما و STAT1 بیان شده است که شایعترین نوع فرم اول است که هم آتوزوم غالب و هم مغلوب بوده و بیشتر از ۶۰ مورد از آن گزارش شده است. در این دو گروه عفونت با BCG و مایکوباکتریومهای محیطی شایعترین عامل مرگ و میر می‌باشد (۲۱).

STAT1 یک مولکول کریتیکال در نسخه برداری انترفرون گامای تایپ I و II است. نقص در این مولکول باعث افزایش استعداد به BCG و مایکوباکتریومها می‌گردد.

اینترلوکین ۱۲ و رسپتور اینترلوکین ۱۲: (نقص در IL-12 RB1, IL-12P40) عفونت منتشر با میکروب سل، مایکوباکتریومهای غیر سلی و سالمونلا در نقص با اینترلوکین ۱۲ و عدم پاسخ به آن دیده شده است. انترفرون گاما به اندازه کافی ساخته نمی‌شود. تظاهرات کلینیکی متغیر است. در حالت عدم پاسخ تاکنون نقص‌های شناخته شده آتوزوم مغلوب بوده‌اند. واکسن BCG صرف نظر از اینکه می‌تواند بیماری شدید بدهد از عفونت با مایکوباکتریومهای غیر سلی جلوگیری می‌کند ولی از عفونت با سالمونلا جلوگیری نمی‌کند (۱۴).

ما دو بیمار در مدت کمتر از یکسال کشف نمودیم که با توجه به شیوع بیماری، بیشتر از حد مورد انتظار است. هر دو بیمار ما در سن کمتر از ۶ ماه خود را نشان دادند که با عفونت منتشر سلی ناشی از ب.ث. ژ مطابقت

## References

1. Penelope HD, Georges Peter. Active immunizing agents. In: feigin, Cherry, Demmler. Kaplan's text book of pediatric infectious diseases. 5th ed. Saunders: 2004. p.3136-82.
2. Szczua L. Adverse events following immunization with BCG vaccine in Poland 1994-2000. Przegł Epidemiol 2002; 56(2): 205-16.
3. Davidson P, Genshemier K, Melius J et al. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. CDC weekly reports and recommendations 1996; 26(45):1-18.
4. Elwood K. Bacille Calmett-Guerin vaccination. In: Long R, edit Canadaian tuberculosis standards. 5th ed. Ottawa, Canada: canadaian lung Association; 2000.p. 228.

5. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
6. Rodrigueo LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and military tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1154-58.
7. Seth V, Kabra Sk. Tubercular lymphadenitis. *Indian Journal of Pediatrics* 1995; 62(5): 565-70.
8. Fitzgerald JM. Management of adverse reactions to bacille Calmette-Guerin vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(supple 3): 575-6.
9. Trevenen CL, Paqtakhan RD. Disseminated tuberculoid lesions in infants following BCG vaccination. *Can Med Assoc J.* 1982 15; 127(6): 502-4.
10. Talbot EA, Perkin MD, Saliva SF, Frothingham R: Disseminated bacilli Calmette-Guerin disease after vaccination: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24(6): 1139-46.
11. Torriani R, Zimmermann A, Morel A. BCG sepsis as a total complication of BCG vaccination. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109(19): 708-15.
12. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, E, Lamhamedi S, Atare F, et al. Idiopathic disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection: A French national retrospective study. *Pediatrics* 1996; 98(4): 774-78.
13. Katzir Z, Okon E, Ludmirski A, Sherman Y, Haas H. Generalized lymphadenitis following BCG vaccination in an immunocompetent 12-year old boy. *Eur J Pediatr* 1984; 141(3): 165-7.
14. Rosenzweig SD, Holland SM. Congenital defects in the interferon gamma/ Interleukin-12 pathway. *Current Opinion in Pediatrics* 2004, 16: 3-8.
15. Kumar PV, Banuni SA. Fine needle aspiration findings in generalized post-Calmette-Guerin bacillus lymphadenitis presenting as an abdominal mass. *Acta Cytol.* 1994; 38(2):165-8.
۱۶. کریمی عبدالله، ناطقیان علیرضا، ممیشی ستاره. گزارش ۸ مورد سل منتشر ناشی از تلقیح واکسن ب.ت.ژ در مرکز طبی کودکان تهران طی سالهای ۸۰-۷۶. مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال سیزدهم، شماره ۳۸، بهار ۱۳۸۲.
17. Daoud W. Control of an outbreak of BCG complication in Gaza. *Respirology* 2003; 8: 376-78.
18. Szczuka I. Adverse effects following immunization with BCG vaccine in Poland 1994-2000. *Przegl Epidemiol* 2002; 56(2): 205-16.
19. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmadipour N, et al. Serious adverse events associated with bacilli Calmette-Guerin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6): 538-41.
20. Segal S, Polland AJ, Watts C, Wainwright A, Lalvani A, Connell J, et al. Osteomyelitis of the humerus complicating BCG vaccination. *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91(3): 244.
21. Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transduction chain of the interferon-gamma receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 1998; 101: 2364-69.
22. Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, Fondanceche MC, Stephan JL, Emile JF et al. Partial interferon gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with Bacille calmette-Guerin and mycobacteria abscesses infection. *J Infect Dis* 2000; 185: 1684-87.
23. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorine K, Gubler U, Presky DH. The interleukin 12/interleukin12 receptor system: role in normal and pathological immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998; 16:495-521
24. Casanova J-L, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Immunol* 2002; 20: 581-620.
25. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, Levin M. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Eng J Med* 1996; 335: 1941-49.
26. Jouanguy E, Lamhamedi-cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IMF-GR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999; 21: 370-78.