

KDY INDIKOVAT IMUNOLOGICKÉ A ALERGOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ PŘED A PO OČKOVÁNÍ?

MUDr. Eva Daňková, CSc., MUDr. Stanislava Honzová

Imunologické centrum, Praha

Při indikaci aktivní imunizace se jedná především o to, abychom vyloučili těžký imunodeficitní stav před aplikací živé očkovací látky a abychom neaplikovali pacientovi alergen, po kterém by se mohla vyvinout těžká anafylaktická reakce. Máme-li podezření na imunodeficitní stav před podáním živé očkovací látky, je nutné vyšetřit minimálně základní imunologické parametry, tj. imunoglobuliny IgG, IgA, IgM a IgE, krevní obraz s diferenciálem, aktivitu komplementu – test CH50 nebo CH100 a fagocytózu – hlavně schopnost oxidativního vzplanutí granulocytů, nejčastěji NBT test. Těžká celková anafylaktická resp. anafylaktoidní reakce po očkovací látce nebo složce v ní obsažené je kontraindikací podání této očkovací látky. Kožní testy a vyšetření specifických IgE protilátek na alergen obsažený v očkovacích látkách jsou vyšetření pomocná. *Titry specifických protilátek po aktivní imunizaci ověřujeme u neživých vakcín za 4–6 týdnů, u živých vakcín za 6–8 týdnů po interpretaci; u dětí s imunodeficitními stavy volíme pozdější termíny.* Před očkováním vyšetření indikujeme u pacientů s autoimunitními a imunopatologickými chorobami nebo u dětí, u kterých se vyvinula závažnější reakce po očkování, abychom vyloučili nadbytečnou stimulaci imunitního systému.

Klíčová slova: očkování, imunodeficience, alergie, imunologické a alergologické vyšetření.

WHEN TO INDICATE AN IMMUNOLOGICAL AND ALLERGOLOGICAL EXAMINATION BEFORE AND AFTER VACCINATION?

The goal of an indication of active immunization is to exclude severe immunodeficiency before an administration of live vaccines, not to administer an allergen, which can induce severe anaphylactic reaction. If we suspect an immunodeficiency before administration of live vaccines, it is necessary to examine at least basic immunological parameters e.g. IgG, IgA, IgM and IgE immunoglobulins, complete blood and differential count, complement activity – tests CH50 and CH100 and phagocytosis – particularly the ability of oxidative outburst of granulocytes, usually an NBT test. Severe overall anaphylactic or anaphylactoid reaction resulting from the vaccine or its compound is a contraindication to administration of such vaccine. Skin tests and examination of specific IgE antibodies to allergens, which are contained in vaccines, are auxiliary tests only. Titres of specific antibodies after the active immunization are evaluated in children with immunodeficiency after a period of 6 to 8 weeks post vaccination. These examinations are indicated before vaccination in patients with autoimmune and immunopathological diseases or in children with major reactions after previous vaccinations, to exclude overstimulation of immune system.

Key words: vaccination, immunodeficiency, allergy, immunological and allergological tests

Indikace imunologického vyšetření před očkováním vyplývá ze všeobecných zásad indikace imunologických testů. V ambulanci praktického lékaře jde především o to, abychom nepřehlédli těžký imunodeficitní stav před aplikací živé očkovací látky a abychom neaplikovali pacientovi alergen, po kterém by se mohla vyvinout těžká anafylaktická reakce. U ostatních onemocnění, jako jsou autoimunitní, alergické a další imunopatologické choroby, jsou imunologické testy vyšetřením pomocným, na jejichž základě můžeme spolu s ošetřujícím specialistou navrhnout vhodný postup aktivní imunizace u našeho pacienta.

Dle materiálů Evropského poradního sboru pro řešení otázek „Rozšířeného imunizačního programu WHO“ je kontraindikací podání živých vakcín *těžký kongenitální imunodeficitní stav nebo sekundární imunodeficit* (2). U imunodeficitních osob může dojít k nepřiměřenému množení živého oslabeného mikroorganismu obsaženého v očkovací látce s vážnými následky včetně úmrtí. Zvláště záluďné je období novorozenecké a kojenecké do půl roku věku, kdy jsou děti ještě chráněny mateřskými protilátkami a z klinické situace nemáme podezření na imunodeficitní stav, může se stát, že dítě s vážným imunodeficitem je kalmetizováno nebo dostane živou orální poliovakcínou. V americké populaci je vznik paralytické formy poliomyelitidy po živé poliovakcíně u hypogamaglobulinemií 10000× častější než u dětí s normální imunitou, proto je

tam zakázáno aplikovat živou poliovakcínou i zdravým dětem, které žijí ve stejné domácnosti s postiženým jedincem (1). Živé vakcíny registrované v našem státě jsou vakcíny obsahující virus spalniček, příušnic nebo zarděnek, živá orální poliovakcína, vakcína proti tuberkulóze, vakcína proti varicelle, živá perorální vakcína proti břišního tyfu, živá perorální vakcína proti choleře a vakcína proti žluté zimnici.

Sekundární imunodeficitní stavy

O chorobách dítěte, které vedou k sekundárnímu imunodeficitu před aktivní imunizací, již většinou víme a o postupu aktivní imunizace u těchto dětí rozhodujeme spolu s odborným lékařem. Dle materiálů WHO je sekundární imunodeficit, u kterého nesmíme aplikovat živou vakcínou, blíže specifikován jako HIV, leukémie, lymfom, generalizovaný maligní nádor, léčba cytostatiky, ozařováním nebo vysokými dávkami kortikosteroidů v předešlých třech měsících. V doporučení je uvedena i asplenie, která se již nepovažuje za kontraindikaci pokud je v pořádku imunologické vyšetření (3).

Těžké kongenitální imunodeficitní stavy

Těžké kongenitální imunodeficitní stavy jsou našťesť velice vzácné, jejich frekvence výskytu je asi 1:50000–1:500000 a většinou se manifestují do jednoho či dvou let věku. Děti často umírají na závažnou infekci pod diagnózou

sepsy, bronchopneumonie a meningitidy nebo zemřou na hematologickou malignitu či těžkou malabsorpci, a tak se přítomnost těžkého vrozeného imunodeficitu nemusí ani odhalit. Didakticky lze primární defekty rozdělit na defekty humorální imunity, defekty buněčné imunity a defekty kombinované, defekty fagocytózy a defekty komplementu. Postižené imunitní mechanismy mohou být však různé, často se kombinují i s postižením jiných tkání a orgánů, takže vznikají bizarní obrazy klinické i laboratorní.

Defekty humorální imunity

Dle našich zkušeností se u dětí na diagnózu těžkého imunodeficitního stavu nejpозději pomýšlelo právě u defektů humorální imunity. Děti sice nemocné byly, ale imunologické vyšetření bylo indikováno až po třetím či pátém roku věku. Jedná se o různé agamaglobulinémie, hypogamaglobulinémie, které tvoří asi 70 % primárních defektů. Infekce se objevují většinou až po vymizení mateřských protilátek, tj. kolem půl roku věku. Tyto děti bývají hypotrofní, neprosívají, trpí průjmy, častými purulentními sinusitidami, otitidami a bronchitidami nebo jinými převážně bakteriálními záněty. Všeobecně se doporučuje indikovat imunologické testy u dětí, které za rok mají osm a více respiračních infekcí HCD či dvě a více bronchopneumonií.

Defekty buněčné imunity a defekty kombinované

Těžké kombinované defekty (SCID) a defekty buněčné imunity jsou vzácnější, tvoří asi 20 % primárních imunodeficitních stavů. Dominuje u nich chronický průjem, malabsorpce a neprosívání, častý je výskyt kožních infekcí (mukokutánní kandidóza, herpetické exantémy), atopických i autoimunitních chorob a hematologických malignit (leukémie, lymfomy).

Defekty fagocytózy a komplementu

K nejvzácnějším těžkým primárním imunodeficitům patří defekty fagocytózy a komplementu. U fagocytárních defektů se objevují těžké chronické purulentní infekce, velice časté jsou různé pyodermie a abscesy kožní i orgánové, které bývají provázeny lymfadenitidami a hepatosplenomegalií. Hlavním a nejčastějším představitelem primárních defektů fagocytózy je chronická granulomatózní nemoc. Děti s defekty komplementu trpí častými infekcemi nebo mají sklon k autoimunitním onemocněním. Typické jsou infekce vyvolané opouzdřenými a gramnegativními bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, vzácněji i *Staphylococcus aureus*). Mezi vrozené defekty komplementu patří hereditární angioedém, u kterého nemusí být protiinfekční imunita vážně postižena, aktivní imunizaci těchto dětí je však třeba konzultovat s klinickým imunologem.

Imunologické testy

Máme-li u dítěte podezření na imunodeficitní stav, je nutné před podáním živé očkovací látky vyšetřit minimál-

ně základní imunologické parametry, tj. imunoglobuliny – IgG, IgA, IgM a IgE, krevní obraz s diferenciálem, aktivitu komplementu – test CH50 nebo CH100 a fagocytózu – hlavně schopnost oxidativního vzplanutí granulocytů, nejčastěji NBT test. Ke správnému zhodnocení imunologického nálezu je nutná znalost sedimentace. Vyšetření imunoglobulinů pouze elektroforézou je nedostatečné. Je třeba použít metody pro kvantitativní stanovení imunoglobulinů. Hladiny imunoglobulinů nemusí být pouze nízké, u některých defektů jsou naopak zvýšeny, může být přítomen i paraprotein. V krevním obraze pátráme po leukocytóze, opakovaně prokazované leukopenii pod $3,5 \times 10^9/l$, opakovaně lymfopenii pod $1,5 \times 10^9/l$, trombocytopenii a anémii. U vzácných defektů spojených s hyperimmunoglobulinémií IgE je i výrazná eozinofilie. Pozor u hypogamaglobulinemií, kdy hodnota FW bývá nízká i u závažně probíhajících infekcí.

Izolovaný defekt IgA

Každý pediatr se asi setkal či setká v naší populaci s izolovaným defektem IgA. V České republice má v populaci výskyt asi 1:400 osob. Tento defekt se neřadí mezi těžké primární imunodeficity. Je u něj přítomna těžká porucha slizniční imunity, hladina IgA v séru nepřesahuje hodnotu 0,05 g/l. Tyto děti mohou být asymptomatické nebo trpí převážně recidivujícími respiračními infekcemi a opakovanými průjmy, mají sklon k vývoji alergických a autoimunitních chorob. Častěji než v běžné populaci se u nich vyskytuje například coeliakie nebo lambliaza. Většina autorů doporučuje děti s izolovaným defektem IgA očkovat bez omezení. Po podání živé orální poliovakcíny byl však již popsán rozvoj paralytické formy poliomyelitidy u takto postižených dětí. Proto zastáváme názor, který je shodný s názorem našeho soudního znalce z oboru imunologie, že živá orální poliovakcína by se neměla aplikovat, místo ní indikujeme inaktivovanou vakcínu proti poliomyelitidě. Proti aktivní imunizaci vakcínami proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám u izolovaného defektu IgA nemáme námitek.

Před podáním živé očkovací látky indikujeme imunologické testy k vyloučení imunodeficitního stavu:

- a) u dětí, které mají v anamnéze těžce probíhající infekce, jako je sepe, osteomyelitida, septická artritida, meningitida, bakteriální pneumonie s typickým rtg nálezem, těžké pyodermie nebo velice časté protrahované a závažné infekce. Imunologické testy doporučujeme též u dětí, které mají za rok osm a více respiračních infekcí HCD či dvě a více bronchopneumonií*
- b) u novorozenců a kojenců s podezřením na těžký imunodeficit vyplývající z rodinné anamnézy; patří sem i děti s nevyjasněným úmrtím sourozence v novorozeneckém nebo kojeneckém věku na těžkou infekci nebo hematologickou malignitu*
- c) před podáním živé orální poliovakcíny k vyloučení izolovaného defektu IgA při podezření na poruchu slizniční imunity*
- d) u dětí se závažnou nežádoucí reakcí po podání jakékoliv předchozí živé vakcíny*

e) *po domluvě s ošetřujícím specialistou u dětí s podezřením na sekundární imunodeficit.*

V běžné praxi se setkáváme s řadou lokálních i celkových nežádoucích reakcí, které se sice navenek jeví jako alergické, ale jejich etiologie je rozdílná. Časté jsou erytémy, méně časté indurace a edémy v místě vpichu, vzácně se setkáváme s celkovou reakcí charakteru makulopapulózního exantému, erytému či rashe. Může se jednat pouze o fyziologické projevy zánětu, nebo se účastní vystupňované reakce nejrůznější etiologie (imunopatologické, toxické, enzymatické...). Menší lokální i celkové reakce většinou nedělají vážnější potíže a dítěti stačí podat antihistaminikum před dalším očkováním. S antihistaminikem začínáme den před očkováním a pokračujeme tři až deset dnů po aplikaci. Stejně postupujeme u dětí trpících alergickým onemocněním, jako je například astma bronchiale, polinóza nebo atopický ekzém.

Můžeme se však setkat s dítětem, které mělo závažnější alergickou reakci po nějaké složce obsažené v očkovací látce nebo má pozitivitu specifických IgE protilátek na alergen obsažený v očkovací látce. Za kontraindikaci k opětovnému podání téže očkovací látky je všeobecně pokládána předchozí těžká celková anafylaktická, resp. anafylaktoidní reakce po této látce. Nesmí se podat ani očkovací látka, která obsahuje složku, po které se celková anafylaktická reakce v minulosti již vyskytla. Za těžkou reakci se považují známky obstrukce horních a dolních dýchacích cest, které se mohou projevit bronchospazmem, obtížným dýcháním, stridorem nebo cyanózou, otok úst a hrdla, které mohou být podkladem i chrapotu, bledost, hypotenze, šok, změny vědomí a generalizovaný angioedém i generalizovaná urtika. Těžká celková anafylaktická reakce je naštěstí velice vzácná, incidence se odhaduje na 1:500 000 až 1 000 000 očkovaných. I když anafylaktická a anafylaktoidní reakce jsou etiologicky odlišné, nedají se klinicky rozpoznat. Zatímco anafylaktickou reakcí jsou nejvíce ohroženi atopici, riziko anafylaktoidní reakce je stejné jak pro atopiky, tak pro osoby s nepřítomností atopického terénu. Reakce je třeba odlišit od jednoduché vazovagální synkopy, která je u dětí daleko častější. Vazovagální synkopa je benigní reakce na injekci většinou v důsledku hypotenze. Bylo již určeno několik alergenů, které mohou být vyvolavateli těžké anafylaktické reakce v očkovacích látkách. Patří mezi ně vaječný protein, želatina, neomycin, kanamycin a streptomycin, kvasinky i samotný tetanický toxoid.

Kožní testy a specifické IgE protilátky

Pokud si z nějakého důvodu chceme ověřit přítomnost časné přecitlivělosti (imunopatologické reakce I. typu) na alergen v očkovací látce, může alergolog provést kožní test s očkovací látkou. Testy ale nejsou zcela spolehlivé. Negativní kožní test nevylučuje možnost postvakcinační alergické reakce, snižuje ale její pravděpodobnost. Obdobně pozitivní kožní test neznamená, že se s určitostí vyvine nežádoucí alergická postvakcinační reakce. Za test s největší pozitivní i negativní prediktivní hodnotou se považuje subkutánní

test v ředění 1:100. Pokud se u dítěte nevyskytla předchozí závažná alergická reakce, lze při jeho negativitě očkovat, samozřejmě při dostupnosti adrenalinu (8). Těž stanovení specifických IgE protilátek je vyšetřením pomocným. Bylo například prokázáno, že po aktivní imunizaci proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se zvyšuje tvorba specifických IgE protilátek na antigeny obsažené v očkovací látce i u neatopických jedinců. Jinými slovy, samotná pozitivita specifických IgE protilátek na alergen obsažený v očkovací látce, bez klinických projevů závažné klinické reakce na tyto alergen, není kontraindikací k její aplikaci.

Aktivní imunizace v lůžkovém zařízení

Trpí-li dítě závažným průběhem alergického onemocnění, doporučuji konzultaci na specializovaném pracovišti, kde rozhodou o dalším postupu aktivní imunizace, například v lůžkovém zařízení vybaveném na zvládnutí anafylaktické reakce (7).

Potravinová alergie

V praxi se stále častěji setkáváme s projevy potravinové alergie, což vede k potížím při indikaci očkování látkami, které mohou potravinové alergen obsahovat, jedná se zvláště o vaječné proteiny a želatinu. Stopy vaječných proteinů mohou obsahovat očkovací látky, které jsou kultivovány na kuřecím embryu či kuřecích embryonálních fibroblastech. U nás se jedná o očkovací látky proti chřipce, žluté zimnici, klíšťové encefalitidě, některé vakcíny proti vzteklině a o zahraniční vakcíny obsahující atenuované viry spalniček a příušnic. Trivivac, Mopavac, Movivac, Pavivac jsou kultivovány na psích ledvinách, proto vaječný protein neobsahují. Želatina se používá v očkovacích látkách jako stabilizátor, z registrovaných očkovacích látek ji například obsahují Trivivac, Mopavac, Movivac, Pavivac. Japonci prokázali stopy želatiny i v některých acelulárních očkovacích látkách proti pertusi, kde byla použita ve výrobním procesu a výrobce ji tedy nemusel udávat ve složení. Názory jak přistupovat k imunizaci dětí, které trpí potravinovou alergií zvláště časnou přecitlivělostí na vaječný protein se v průběhu let velice mění. Všeobecně se nyní doporučuje aktivní imunizace na lůžku u dětí, které mají po požití potravinového alergenu těžkou celkovou anafylaktickou reakci (viz výše), nebo u dětí s perzistentním astma bronchiale vyžadujícím trvalou preventivní protizánětlivou terapii s jakýmkoliv projevem potravinové alergie na vejce (4).

Vyšetření kožních testů a specifických IgE protilátek na alergen obsažený v očkovacích látkách je vyšetřením pomocným, pozitivita testů nutně neznamená, že se u pacienta objeví alergická reakce po očkování a jejich negativita zase nevylučuje možnost alergické reakce. Výsledky je třeba hodnotit spolu s klinickým stavem pacienta a dosavadními reakcemi na očkování.

Imunitní odpověď, vyšetření specifických IgG protilátek

Odpověď imunitního systému je geneticky determinována, a proto je v populaci odlišná i při aplikaci stejných

antigenů. U dětí k tomu přispívá ještě rozdíl ve stupni nezralosti imunitního systému a do půl roku věku i rozdílný titr specifických protilátek přenesených od matky. Děti do 1,5 roku neodpovídají dostatečně na polysacharidové antigeny, protože neumějí tvořit protilátky ve třídě IgG2. U dětí s imunodeficitem je situace ještě daleko složitější. Pokud se u nich vytvoří specifické protilátky, dosahují většinou nižšího titru, mají nižší aviditu a krátkou dobu přetrvávání v organismu. Pokud očkovací látka obsahuje větší počet hlavních imunogenů, dostatečná odpověď se vytvoří jen na malý počet z nich. Například u polysacharidové očkovací látky proti pneumokokům, která obsahuje 23 sérotypů, se dostatečná odpověď vyvine třeba jen na 4 nebo 5 antigenů. Přitom titr specifických protilátek nemusí vždy vypovídat o dostatečně účinné obraně proti onemocnění, tak jak je tomu u defektů komplementu. Prakticky neexistuje očkovací látka, která by byla 100% účinná ani u imunokompetentních osob, takže může dojít k rozvoji preventabilní infekce i u plně imunizovaného dítěte. Protilátky, které se po očkování vytvoří, mohou být v jakékoli imunoglobulinové třídě – IgG, IgA, IgM i IgE. Důležitými protektivními protilátkami jsou antitoxiny – inaktivují rozpustné toxické produkty bakterií, opsoniny – usnadňují pohlcení a rozložení bakterie fagocytární buňkou, lyziny – spolu s komplementem rozrušují membránu bakterie, neutralizační protilátky – zabraňují proliferaci virů a adheziny, které zabraňují adhezi bakterií na slizniční povrchy. Protilátky, které se tvoří nejdříve, jsou většinou ve třídě IgM, později se začínají tvořit i ve třídě IgG a dosahují maxima během šesti týdnů. Dostatečný titr IgG protilátek je zásadní pro ochranu proti většině infekcí. Tvorbu sekrečních IgA protilátek výrazně stimuluje orálně podávané živé vakcíny, zatímco ostatní očkovací látky jsou v tomto ohledu málo účinné (5). Při sekundární odpovědi je díky imunologické paměti tvorba specifických protilátek daleko rych-

lejší a intenzivnější, dosahuje maxima již během 4–5 dnů. Kvalita imunitní odpovědi po očkování se v klinické praxi stanovuje právě vyšetřením titru specifických IgG protilátek. Ukazuje se však, že u některých infekcí, které mají dlouhou inkubační dobu, není přítomnost specifických protilátek prokazatelných běžně používanými testy pro dostatečnou ochranu nutná. Díky paměťovým B a T lymfocytům se po infekci velice rychle vytvoří dostatečné množství specifických protilátek a dostatečné množství účinných cytotoxických T lymfocytů. S výjimkou testu Mantoux II. se kvalita specifické buněčné imunity po očkování v běžné praxi neprovádí.

Některé nežádoucí lokální i celkové reakce po očkování vznikají na podkladě imunopatologické reakce III. typu, kdy se imunokomplexy antigenu s protilátkou usazují ve tkáních s následnou aktivací komplementu. K těmto reakcím jsou náchylní zvláště jedinci s hyperreaktivním imunitním systémem u autoimunitních či jiných imunopatologických chorob a pravděpodobně i někteří jedinci, kteří mají již dostatečný nebo zvýšený titr preexistujících specifických protilátek na antigeny obsažené v očkovací látce.

Titry specifických IgG protilátek vyšetřujeme všude tam, kde si chceme ověřit kvalitu humorální imunity proti preventabilní infekci. Po aktivní imunizaci vyšetření indikujeme především u dětí s různými imunodeficitními stavy, odběr provádíme za šest, lépe až za osm týdnů. U neživých vakcín za 4–6 týdnů, u živých vakcín za 6–8 týdnů po imunizaci, u dětí s imunodeficitními stavy volíme pozdější termíny. Před očkováním vyšetření indikujeme u pacientů s autoimunitními a imunopatologickými chorobami nebo u dětí, u kterých se vyvinula závažnější reakce po předchozím očkování, abychom vyloučili nadbytečnou stimulaci imunitního systému a předcházeli tak možnému vývoji nežádoucí reakce. Neočkujeme v případě dostatečného titru preexistujících protilátek.

Literatura

1. CDC Prevention Guidelines. Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions Recommendations of the Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46 (10): 227.
2. Expanded Programme on Immunization: Surveillance of adverse events following immunization. Field guide for managers of immunization programmes. WHO Document WHO/EPI/TRAM/93.2, 1993f.
3. Expanded Programme on Immunization. Wkly Epidem. Rec. 1988; 37–39, September, 1988.
4. Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. Clinical and Experimental Allergy. 2000; 30: 288–293.
5. Kovarik J, Siegrist CA. Optimization of vaccine responses in early life. The role of delivery systems and immunomodulators. Immunology and Cell Biology 1998; 76: 222–236.
6. Pirovski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clin. Microbiol. Rev. 1998; 2 (1): 1–26.
7. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. Eur J Dermatol 2003; 13: 10–15.
8. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2002 Dec; 110: 834–840.