

VEDLEJŠÍ REAKCE PO OČKOVÁNÍ ŽIVOU POLIOVAKCINOU: CHABOST A MYALGIE DOLNÍCH KONČETIN

MUDr. Jitka Škovránková, doc. MUDr. Vladimír Komárek, MUDr. Jana Haberlová

Dětská poliklinika FN Motol, ambulance očkování, Praha

Dětská neurologická klinika FN Motol, Praha

V předložené kazuistice jsou popsány dva případy postvakcinační reakce po očkování živou očkovací látkou proti polio. V klinickém obraze dominuje chabost, bolestivost a únava dolních končetin, která se objevila v odstupu 1–7 dnů po očkování. Při neurologickém vyšetření nebyla prokázána chabá pareza končetin a reakce zcela ustoupila do několika dnů. Virologické vyšetření stolice neprokázalo přítomnost vakcinálních virů, v séru byly dostatečné hladiny specifických protilátek proti všem třem typům polioviru. V dostupné literatuře nebyla dosud popsána reakce po aplikaci živé poliovakciny, která by měla charakter chabosti a myalgie dolních končetin.

Úvod

Očkování proti dětské obrně živou perorální poliovakcinou bylo v Československu celoplošně zavedeno v r. 1960. Od té doby se na našem území infekce divokým poliovirem přestala vyskytovat, vyjma zcela ojedinělých dovezených případů onemocnění.

Živá poliovakcina byla do roku 1993 aplikována vždy v jarních měsících v oddělených sériích – zvlášť typ 1 polioviru v březnu a typ 2 a 3 v květnu. Důvodem oddělení jednotlivých serotypů byla jejich vzájemná interference, tj. vzájemné mezitypové ovlivnění přežívání atenuovaných virů v organizmu.

Od roku 1993 se vakcína aplikuje rovněž v jarních měsících roku, ale obsahuje všechny 3 typy polioviru v jedné směsi, ve které je z důvodů interference posílena složka polioviru typu 1, takže její koncentrace je 10x vyšší než koncentrace zbývajících dvou serotypů.

Obecně je očkování kojenců a batolat proti obrně živou poliovakcinou velice dobře snášeno, výjimečně se vyskytují u očkování dítěte v postvakcinačním období řídké stolice a teplota.

V posledních deseti letech (po roce 1993) se vždy v jarním období od března do května po očkování poliovakcinou setkáváme s pacienty s časnou reakcí po očkování živou poliovakcinou, která se projeví v krátkém odstupu po aplikaci (1–7 dnů) a je charakterizována chabostí, často i bolestivostí dolních končetin a neschopností postavit se nebo lézt. Při neurologickém vyšetření se neprokáže chabá pareza končetin, pouze přechodná porucha spontánní hybnosti dolních končetin, která během krátké doby vymizí.

Zpočátku očkující lékaři a neurologové nehledali kauzální souvislost mezi očkováním a poruchou chůze. Vždy totiž došlo k rychlé úpravě stavu a příčina se hledala v ortopedické nebo jiné oblasti. Klinické příznaky neodpo-

ovídaly kritériím neurologických komplikací po poliovakcinaci, tj. VAPP (vaccine associated paralytic poliomyelitis), která může být velice vzácně způsobena buď vakcinálním virem nebo jeho mutantou (1, 3). Postupem času, při stále stejně se opakujících klinických příznacích v odstupu 1–7 dnů po očkování poliovakcinou, jsme ve spolupráci s neurology shledali příčinnou souvislost mezi vakcinací a krátkodobým omezením hybnosti.

Pro názornost zde předkládáme popis klinického obrazu i laboratorních vyšetření u dvou dětí s neobvyklou vedlejší reakcí po perorální poliovakcině, které byly letos na jaře 2004 odeslány do naší ambulance. Za objasnění těchto vedlejších příznaků jistě zodpovídá strategie očkování v jarních měsících roku, kdy se nakupí počty očkování dětí. Podobné postvakcinační příznaky nebyly zatím v dostupné literatuře popsány.

Případ 1

Tříletá dívka byla vyšetřena v naší ambulanci v lednu roku 2003 pro reakce po očkování čtyřvakcinou Tetract Hib s Engerixem a po očkování 2. dávkou živé poliovakciny. Praktická lékařka doporučila očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (Trivivac) provést v naší ambulanci.

V rodinné anamnéze dítěte je udávána atopická dispozice, matka a sestra matky jsou léčeny pro atopický ekzém, sestra matky má i polinózu.

Narozena byla z udržovaného těhotenství ve 39. týdnu (PV 2770 g). Po porodu byly příznaky lehké hypoxie (Apgar 7-9-9), pro něž byla krátce inhalace kyslíku. Vzhledem k předilekci hlavy byla prováděna rehabilitace do 1,5 roku věku.

Očkování BCG zhojeno bez větší reakce, po očkování proti tetanu, záškrtu, černému kašli, hemofilu b a hepatitidě B po 2. a 3. dávce

došlo za několik hodin k vzestupu teploty do 38 °C. Po 4. dávce Tetract Hib opět první den po očkování teplota do 39,5 °C s třesavkou, která přechodně odpovídala na antipyretika. Po očkování 2. dávkou poliovakciny rodiče uváděli zvýšení teploty do 38 °C v prvním dnu po očkování.

Vzhledem k postvakcinačním reakcím jsme v lednu 2003 vyšetřili před podáním dalších živých vakcin hodnoty imunoglobulinů: IgG 8,06 g/l (6,5–12,0), IgA 0,52 g/l (0,4–1,1), IgM zvýšeno 3,58 g/l (0,7–2,48) a IgE zvýšeno 76,3 IU/ml (0–30). I přes známky aktivace v oblasti časně protilátkové imunitní odpovědi (vyšetření provedeno po infektu) jsme doporučili očkovat dítě v březnu 2003 živou poliovakcinou, které proběhlo bez reakce.

Čtvrtá dávka očkování proti obrně byla aplikována až o rok později v době, kdy byla dívka zcela zdravá. Po 6 dnech vystoupila teplota na 38,7 °C. Současně si začala stěžovat na bolest nohou a přestala chodit. Celý další den spala, při pokusu o postavení padala. Vyšetřena nebyla, druhý den se stav zlepšil, teplotu neměla, ale chodit stále odmítala. Po 36 hodinách od počátku obtíží byla vyšetřena ve spádové neurologické ambulanci, kde již byla shledána chůze v pořádku, bez známek neurologického postižení.

Po konzultaci s lékařem ambulance očkování byl odeslán první vzorek a za 7 dnů druhý vzorek stolice na kultivaci enteroviru do referenční laboratoře SZÚ. Výsledky virologického vyšetření neprokázaly přítomnost enteroviru ve stolici. Současně jsme provedli kompletní imunologické vyšetření, ve kterém se ukázaly zvýšeny pouze hodnoty IgM na 2,24 g/l (0,47–1,67), ostatní parametry (komplement C3,4, cirkulující imunokomplexy, fagocytoza a subpopulace lymfocytů) v normě. Výsledky serologie protilátek proti poliovirům, odebrané za 6 týdnů po očkování, vykazovaly dostatečné

hladiny protilátek (1:16 proti všem třem serotypům).

Případ 2

Dvouletá dívka žijící v Praze, narozená 9. 3. 2002, byla 18. 3. 2004 odeslána k vyšetření do ambulance očkování FNM pro reakci po 3. dávce živé poliovakciny, která byla aplikována 16. 3. 2004. V době očkování měla akutní rýmu, byla bez teploty. Předěšlé dvě dávky živé poliovakciny byly aplikovány na jaře r. 2003 bez jakékoliv postvakcinační reakce. Ani po jiných očkováních (BCG, tetanus, záškrť, černý kašel, hemofilus b, hepatitida B, spalničky, příušnice, zarděnky) rodiče reakce neudali.

Za dva dny po očkování se po probuzení nepostavila na nohy, stěžovala si na bolest LDK, pouze ležela po čtyřech. Byla plačtivá, opakovaně se snažila postavit, ale vždy upadla. Teplota měřena nebyla. Vyšetřena na ortopedii, kde se rovněž odmítala postavit, vyšetření uzavřeno jako susp. bolest levého hlezna. Týž den vyšetřena neurologem, který stav uzavřel jako antalgické držení levé dolní končetiny při chůzi, bez ložiskového neurologického nálezu. Bylo doporučeno omezit chůzi a dále postupovat podle klinického stavu.

Třetí den po očkování byly v naší ambulanci provedeny krevní odběry pro stanovení imunity, odebrány dva vzorky stolice a zmrazeny na -20°C .

Od čtvrtého dne po očkování již byla bez subjektivních obtíží i bez jakýchkoliv klinických příznaků omezení pohybu.

Výsledky kultivace poliovirů v obou vzorcích stolice neprokázaly přítomnost enterovirů, v imunologickém vyšetření byla humorální složka zcela v pořádku, v buněčné složce prokázáno lehké snížení fagocytozy MSHP $1,36 \times 10^9/\text{l}$ (norma 1,5–3,5) a lehké snížení CD8T lymfocytů na 16% (18–40). Ostatní parametry rovněž v pořádku. Stanovení postvakcinačních protilátek za šest týdnů po vakcinaci prokázalo přítomnost virusneutralizačních protilátek vůči všem třem typům polio (polio 1 – 1:64, polio 2 – 1:128, polio 3 – 1:64).

Diskuze

Při výskytu postvakcinační reakce neurologického charakteru musíme vždy vyloučit velice vzácnou, ale závažnou neurologickou reakci po živé poliovakcině – postvakcinační

paralytickou poliomyelitidu, tzv. VAPP, která se může objevit v odstupu 3–42 dnů po očkování (5). Jejich výskyt se udává asi u 1 očkovanca na 2–3 mil dávek vakciny, nejčastěji u imunodeficitních dětí po prvé dávce vakciny (1:750 000 dávek). V klinickém obraze nacházíme chabé parezy způsobené postižením periferní nervové tkáně buď vakcinálním virem nebo virem, u kterého došlo při replikaci k mutaci a částečné reverzi do neurovirulentní formy (2, 4).

V posledních 25 letech jsme se setkali v naší ambulanci s asi 2–3 případy podezření na neurologickou komplikaci po očkování živou poliovakcinou, u kterých se v časové souvislosti s vakcinací objevila chabá pareza a byly hospitalizovány s diagnózou postvakcinační paralytické poliomyelitidy. Tito pacienti však nebyli virologicky ani imunologicky vyšetřeni a reakce nebyly hlášeny hygienické službě ani SÚKLu. V naší ambulanci jsme pouze rozhozovali o dalším postupu očkování.

U obou dětí, které byly odeslány do naší ambulance letos v březnu s podezřením na postvakcinační reakci, byla v odstupu 2–6 dnů po 3. resp. 4. dávce živé poliovakciny popisována neschopnost postavit se na nohy, děti si stěžovaly na bolest dolních končetin, padaly po postavení na zem, odmítaly chodit. Po vyšetření dětí ve spádové neurologické ambulanci nebyly popsány klinické příznaky chabé parezy, ortopedické vyšetření vyloučilo ortopedickou příčinu tohoto stavu. Do několika dnů tento stav vždy odezněl bez jakýchkoliv následků. Děťští neurologové FNM, kteří vyšetřovali obdobné případy v minulých letech, popsali tyto příznaky jako chabost a myalgie dolních končetin po očkování proti polio.

Virologické vyšetření stolice neprokázalo v žádném vyšetřovaném vzorku přítomnost vakcinálních virů, jejich mutant, event. jiných enterovirů. Podle kritérií WHO nespádaly tyto klinické příznaky do kategorie postvakcinačních

neurologických komplikací po polio oral. U prvního dítěte imunologické vyšetření neprokázalo imunodeficit, u druhého dítěte bylo zaznamenáno pouze mírné snížení fagocytozy a CD8T lymfocytů, které mohlo být sekundární při kontaktu organismu s virem. Obě děti naopak prokázaly dostatečnou tvorbu virusneutralizačních protilátek proti všem třem typům polioviru.

Z výše uvedených klinických i laboratorních nálezů vyplývá, že tato reakce není způsobena „virovým“ zánětem periferního nervového systému u očkovaných jedinců. Důvodem omezení hybnosti, bolestivosti a únavy je pravděpodobně vznik imunokomplexů při dobré imunitní odpovědi na opakované podání vakciny (příkladem je rychlé vymizení viru ze stolice), které navodí přechodné příznaky „zánětu“ v důsledku aktivace komplementu. Terapeuticky stačí podat protizánětlivé léky a zajistit klidový režim dítěte.

V případě podezření na tuto komplikaci je nutné dítě neurologicky vyšetřit, provést současně i vyšetření humorální a buněčné imunity a odeslat dva vzorky stolice (ze dvou porcí) na virologické vyšetření (referenční laboratoř enterovirů v SZÚ). Za šest týdnů po očkování je třeba vyšetřit vzorek séra pro stanovení postvakcinačních protilátek. Pokud by byl ve stolici přítomen vakcinální virus, vyšetření stolice po 3–4 týdnech zopakujeme a provádíme do vymizení viru. Dlouhodobé přetrvávání viru může být způsobeno i přítomností defektu imunity a zvyšuje pravděpodobnost možné reverze viru do neurovirulentní formy.

Závěrem chceme zdůraznit, že u dětí s touto vedlejší reakcí po očkování živou poliovakcinou, postupujeme v dalším očkování proti poliomyelitidě podle výše specifických protilátek neživou vakcinou proti polio. Očkování jinými živými vakcinami se řídí podle výsledků imunitních parametrů. Za dostatečný titr ve virusneutralizačním testu lze považovat titr 1:8 a vyšší.

Literatura

1. Friedeich F. Molecular evolution of oral poliovirus vaccine strains during multiplication in humans and possible implication for global eradication of poliovirus. *Acta virologica* 2000; 44: 109–107.
2. Hidalgo S, et al. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient argentinean child. *Ped. Infect. Dis. J* 2003; 22(6.): 570–571.
3. Plotkin SA, Mortimer EA. *Vaccines*, second edition, 1994.
4. Sulíou P. Les vaccins vivants. *Rev. Prat.* 1995, 45 (6.): 1492–1496.
5. Škovránková J, Domorázková E. Neurologické komplikace po očkování. *Čs. Pediat.*, 1991;46 (3.): 169–172.