

Význam očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou

MUDr. Jitka Škovránková, MUDr. Veronika Horáková

Dětská poliklinika FN v Motole, ambulance očkování, Praha

Pneumokokové infekce jsou u dětí mladších 2 let častou příčinou závažně probíhajících onemocnění. Konjugovaná pneumokoková vakcína, aplikovaná v časném kojeneckém věku, navozuje imunitu vůči invazivním pneumokokovým infekcím a je schopna zajistit dostatečnou odpověď i na sliznicích. V článku je popsán případ závažně probíhajícího pneumokokového onemocnění u neočkovaného dítěte mladšího 2 let, které zanechalo u dítěte neurologické postižení.

Klíčová slova: invazivní pneumokokové infekce, očkování, konjugovaná vakcína.

Significance of pneumococcal vaccination

In children less than two years old, severe infections are frequently caused by pneumococci. Administration of conjugated pneumococcal vaccine leads to protection against invasive pneumococcal diseases and induces sufficient mucosal immunity. In this article, we describe a case of severe pneumococcal illness, which led to neurological sequelae.

Key words: invasive pneumococcal infections, vaccination, conjugated vaccine.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(3): 186–190

Úvod

Streptococcus pneumoniae je významný bakteriální patogen, který může vyvolat závažná život ohrožující onemocnění, jako jsou pneumokokové pneumonie, meningitidy a sepsy. U dětí mladších 2 let je pneumokok nejčastější příčinou bakteriálních meningitid a rovněž mortalita na toto onemocnění a následné neurologické postižení bývá větší než po meningitidách způsobených jinými bakteriemi, jako jsou meningokoky nebo hemofily. Pneumokokové pneumonie tvoří více než polovinu (až 63 %) všech bakteriálních pneumonií. Incidence invazivních pneumokokových onemocnění se většinou v Evropě pohybuje od 10–40 případů na 100 000 obyvatel a rok, ale např. ve Španělsku je výskyt podstatně vyšší 50–170 případů na 100 000 a v rozvojových zemích Afriky a Asie je ještě vyšší (1). K častým pneumokokovým onemocněním, která však mohou být příčinou dalších komplikací, patří pneumokokové sinusitidy a otitidy, ty tvoří asi 40 % všech bakteriálních otitid.

Nejvíce onemocnění způsobených pneumokokovými infekcemi se vyskytuje u dětí do 2 let věku a dále u jedinců s primárními a sekundárními defekty imunity, dětí po transplantacích kostní dřeně a orgánů a s asplenií. Pro tyto děti byla vyrobena 7valentní pneumokoková vakcína z vybraných invazivních kmenů pneumokoků Prevenar (PCV7) a v současné době jsou schvalovány k použití v ČR i vícevalentní pneumokokové vakcíny.

Účinnost Prevenaru, tj. pokrytí kmeny obsaženými ve vakcíně vůči invazivním evropským kmenům, se pohybuje v rozmezí 71–86 % (2).

V zemích se zavedeným plošným očkováním proti pneumokokům v kojeneckém věku došlo postupně k 94% snížení výskytu invazivních onemocnění způsobených sérotypy obsaženými v očkovací látce (1). Snížil se také počet dětí přijatých k hospitalizaci pro pneumokokovou pneumonii o 65 % ve srovnání s obdobím před zavedením očkování (3).

Vlivem vakcinace touto konjugovanou vakcínou došlo i ke snížení výskytu pneumokokových otitid o 34 % a výskyt zánětů středouší jakékoliv etiologie se snížil o 6 % (4).

Z uvedených důvodů je zřejmé, že očkování kojenců a batolat včetně oslabených dětí do 5 let věku proti pneumokokům konjugovanou vakcínou může výrazně přispět k omezení rizika těchto nemocí, které mohou zanechat i trvalé zdravotní následky. Jeden takový případ závažného pneumokokového onemocnění nyní předkládáme.

Kazuistika

Téměř 2letý chlapec byl odeslán v červnu 2008 do naší ambulance ke konzultaci o dalším postupu očkování. Rodinná data pacienta jsou nevýznamná, je uveden pouze atopický ekzém u matky a staršího bratra.

Chlapec byl narozen z fyziologického těhotenství, porodní hmotnost 3400 g, porod a poporodní adaptace byly bez komplikací, byl

kalmetizován. Kojený byl 6 týdnů, dále byl převeden na Nutrilon HA, později na Nutrilon pepti.

Ve 3 týdnech věku bylo dítě hospitalizováno na dětském oddělení pražské nemocnice pro bilaterální v.s. pneumokokovou pneumonii (při přijetí k hospitalizaci ve vstupním vyšetření byla popsána purulentní sekrece z očí, kultivačně prokázán *Streptococcus pneumoniae*, za hospitalizace v rámci vyšetření zachycen pozitivní nález pneumokokového antigenu v moči, starší bratr byl v té době léčen pro purulentní otitidu s masivní sekrecí). Na oddělení byla zahájena parenterální antibiotická terapie s dobrým efektem. Pro přetrvávající zahlenění byl ošetřujícím lékařem zvažován možný podíl alergie na bílkovinu kravského mléka, proto byla doporučena změna z Nutrilonu HA na Nutrilon pepti (v laboratorních výsledcích celkové IgE v normě, specifické IgE na vejce a kravské mléko negativní). Po 8 dnech hospitalizace byl chlapec propuštěn do domácí péče, kde již byl bez obtíží a dobře prospíval.

V 5 měsících a 7 měsících věku byl kontrolován v ambulanci dětského oddělení a současně byly provedeny odběry na imunologické vyšetření s nálezem mírné hypogamaglobulinémie ve třídě IgG a IgA. Dále byly vyšetřeny protilátky proti endomyzium a transglutamináze, vyšetření specifických IgE proti vaječnému bílku, mléku, kukuřici, rybě, pšenici, burskému oříšku, sóje, směsi inhalačních alergenů – vše s negativním nálezem. Ošetřujícím lékařem bylo doporučeno kontrolní vyšetření imunoglobulinů s odstupem půl roku.

Očkování bylo zahájeno až v 9 měsících věku vakcínou *Infanrix Hib*, za měsíc byla aplikována druhá dávka.

Ve věku 11 měsíců došlo u chlapce k rozvoji febrilií do 39°C, opakovaně zvracel. Byl vyšetřen ambulantně, provedeno rtg vyšetření plic a ORL vyšetření s negativním nálezem. Druhý den byl chlapec přijat k hospitalizaci na dětské oddělení nemocnice v severních Čechách.

V laboratorních vyšetřeních byly zjištěny vysoké zánětlivé parametry. Druhý den hospitalizace došlo k rozvoji levostranných křečí bez efektu na rektálně podaný *Diazepam*. Proto byl chlapec přeložen na jednotku intenzivní péče krajské nemocnice. Na EEG byl zachycen hrubě abnormální záznam (pomalé pozadí vůči věku a výskyt specifických grafoelementů). V klinickém obrazu dominovaly opakující se křeče až status epilepticus s nutností terapie *phenytoinem*. V lumbální punkci byl zachycen nález svědčící pro purulentní meningitidu (leukocyty 2712/3, lymfocyty 88/3, bílkovina 2450 mg/l, kultivace moku a hnisu ze subdurální punkce byla negativní, zjištěn pozitivní aglutinační test s pneumokokovým antigenem v moku a v moči). Na CT vyšetření mozku byla popsána nepravidelná hypodenzita na bázi pravého frontálního laloku.

Na antibiotické, antiedematózní a anti-epileptické terapii došlo postupně ke zlepšení klinického stavu a v laboratorním vyšetření došlo k poklesu zánětlivých parametrů. Pro přetrvávající zvýšené teploty a opětovnou elevaci CRP byla pozměněna antibiotická terapie. Další průběh hospitalizace byl komplikován rozvojem subdurálního empyému vpravo frontoparietálně a pro neúspěch drenáže byla provedena evakuace empyému z kraniotomie. Po výkonu byl pacient 10 dní na umělé plicní ventilaci. Další průběh hospitalizace byl již bez komplikací s rychlou úpravou klinického stavu, v laboratorním vyšetření došlo opět k poklesu zánětlivých parametrů.

Chlapec byl propuštěn za 4 týdny od přijetí s terapií fenobarbitalem a nootropikem. Na EEG byl při propuštění popsán abnormální záznam pro nediferencované pozadí vzhledem k věku a nečetný výskyt epileptických grafoelementů vpravo. Vyšetření otoakustických emisí bylo oboustranně výborné.

Za 3 týdny byl chlapec znovu hospitalizován k provedení kranioplastiky, současně byl evakuován drobný subdurální hematom temporoparietálně vpravo. Pro resorpci kosti je plánována ve 3 letech věku reoperace pro implantaci kostního štěpu, popřípadě kovový implantát v 17 letech.

Od propuštění z hospitalizace nedošlo již k dalšímu epileptickému záchvatu.

Chlapec byl předán do další dispenzární péče neurologické ambulance, kde bylo zahájeno postupné vysazování fenobarbitalu. Kontrolní EEG vyšetření bylo již bez epileptických grafoelementů. Fenobarbital byl vysazen v odstupu 4 měsíců po ukončení hospitalizace. Neurologem bylo povoleno očkování neživými očkovacími látkami – praktický lékař doočkoval třetí dávku vakcíny *Infanrix Hib*. Očkování proběhlo bez zvýšení teploty, jen s neklidem v den očkování a zvýšenou plačtivostí po dobu asi 4 hodin po očkování.

Ve věku 18 měsíců byl chlapec opětovně vyšetřen neurologem se závěrem: symetrický topický neurologický nález, velmi lehká centrální koordinační porucha, vývojově odpovídá věku. Na EEG ve spánku byly ale zachyceny specifické grafoelementy centrotemporálně vpravo. Pacient byl předán do péče neurologické ambulance dětské kliniky, kde pro zhoršení nálezu v kontrolním EEG vyšetření byla znovu nasazena antiepileptická terapie *primidonem* (*Liskantinem*).

Vzhledem k přetrvávající hypogamaglobulinemii IgG a IgA (3,52 g/l resp. 0,31 g/l) a nízké hladině protilátek proti pneumokokům (2,52 mg/l) bylo zahájeno ve věku 22 měsíců očkování 2 dávkami konjugované pneumokokové vakcíny *Prevenar* v odstupu 1–2 měsíců. Současně bylo provedeno očkování proti meningokoku skupiny C na středisku. Ve 27 měsících věku byla aplikována polysacharidová pneumokoková vakcína *Pneumo 23*. Veškerá očkování proběhla bez reakcí. Postupně jsou doplňována další očkování. Jakmile bude dostupná 13valentní konjugovaná vakcína *PCV 13*, je v plánu naočkovat 2 dávky s minimálním odstupem 2 měsíců.

Diskuze

Imunita vůči bakteriálním polysacharidovým antigenům

Imunitní odpověď vůči polysacharidovým antigenům tvořeným dlouhými řetězci opakujících se oligosacharidových sekvencí je převážně směřována do protilátkové složky imunity. Tyto řetězce nejsou schopny buňky fagocytující a zpracovávající antigen, v tomto případě specifické B lymfocyty, ve svých fagolysosomech rozštěpit a následně prezentovat specifickým T lymfocytům. Patří tedy mezi tzv. thymus independentní antigeny (TI). Řetězce jsou však schopny se navázat přímo na receptory B lymfocytů a zprostředkovat ve spolupráci s dalšími

kostimulačními podněty takový buněčný signál, který je dostatečný k navození proliferace a diferenciace specifických B lymfocytů. Výsledkem je pak tvorba protilátek převážně třídy IgM a malého množství IgG.

V průběhu této TI imunitní odpovědi se však nevytvoří dostatečné množství paměťových B lymfocytů, takže při dalším kontaktu s antigenem nedojde k přesmyku v tvorbě IgM na protilátky IgG a IgA. Imunitní odpověď je proto méně účinná a krátce trvající.

U kojenců a batolat do 2 let věku je imunitní odpověď vůči polysacharidovým strukturám výrazně nezralá. K tomuto imunodeficitu přispívá i nedostatečná hladina specifických mateřských protilátek proti bakteriálním polysacharidům podtřídy IgG2 (nedostatečně procházejí placentou), které společně s IgG1 a komplementem zajišťují obranu vůči bakteriálním infekcím.

Proto jsou děti mladší 2 let proti těmto bakteriálním infekcím nedostatečně chráněny a může u nich dojít k závažným průběhům onemocnění, jako jsou bronchopneumonie, sepse nebo meningitidy. Další skupinu ohrožených dětí tvoří jedinci s opožděným vyhrávaním protilátkové imunity (přechodná dětská hypogamaglobulinemie) a pacienti se závažnějšími primárními a sekundárními imunodeficity (5).

Pro tyto skupiny dětí byly zkonstruovány tzv. konjugované polysacharidové vakcíny, obsahující polysacharidy navázané na proteinový nosič (např. tetanický toxoid, derivát difterického toxinu apod.), zajišťující jak aktivaci specifických B lymfocytů, tak účast buněčné imunitní odpovědi (TD – tzv. thymus dependentní odpověď).

Po očkování konjugovanou vakcínou se v průběhu diferenciace imunitních buněk vytváří i paměťové T a B lymfocyty a následně i dostatečné hladiny IgG a IgA protilátek. Při dalším kontaktu s bakteriálními polysacharidy dojde k rychlé a intenzivní protilátkové odpovědi, zajišťující obranu i na sliznicích. Vytvořené protilátky (společně se složkami komplementu) se naváží na povrch bakterie a usnadní konečnou likvidaci opsonizovaných bakterií neutrofilními granulocyty.

Očkování kojenců po prodělaném invazivním pneumokokovém onemocnění

V případě výše uvedeného pacienta, který prodělal ve 4 týdnech věku oboustrannou pneumokokovou pneumonii a následně pneumokokovou meningitidu, byly pravděpodobnou příčinou závažného průběhu onemocnění infekce invazivními pneumokokovými sérotypy

a významnou roli mohla sehrát i nevyzrálост protilátkové imunity.

Z těchto důvodů by oslabení kojenci, kteří prodělali v časném kojeneckém věku závažnější bakteriální infekce včetně invazivních onemocnění, měli být očkováni kromě pneumokokové konjugované vakcíny i proti dalším bakteriálním infekcím (meningokoku skupiny C a hemofilu skupiny b) co nejdříve. Očkování proti těmto bakteriálním infekcím by se mělo zahájit již ve 3 měsících věku po zhojení BCG reakce společně s hexavalentní vakcínou ve schématu 3 + 1 dávka (3 dávky v odstupu 1 měsíce a 4. dávka jako booster po 1. roce věku). U nedonošených dětí nebo kojenců, kteří nebyli očkováni BCG vakcínou, lze zahájit očkování ještě dříve, tj. od 2 měsíců věku.

Časné očkování tak může zajistit slizniční imunitu vůči těmto bakteriím ještě před kolonizací sliznic přirozenými patogeny.

U pacientů, kteří prodělali invazivní bakteriální onemocnění, je dále vhodné provést kompletní vyšetření imunity včetně podtříd imunoglobulinů a komplementu. U dětí starších 2 let, u kterých imunodeficit včetně klinických projevů dále přetrvává, by se měla aplikovat kromě PCV 7 ne-

konjugovaná 23valentní pneumokoková vakcína (Pneumo 23).

Rovněž u nedonošených dětí (obzvláště s PV pod 1 500 g) je důležité včas očkovat konjugovanými polysacharidovými vakcínami, protože jsou těmito nemocemi v důsledku nevyzrálé imunity a nedostatku mateřských protilátek výrazně ohroženy.

Závěr

Z uvedených údajů a klinického průběhu invazivního pneumokokového onemocnění u kojence vyplývá, že efekt očkování je nejvýraznější, pokud se očkování konjugovanými polysacharidovými vakcínami zahájí co nejdříve je to možné a zajistí tak slizniční i systémovou imunitní odpověď vůči daným infekcím. Reaktogenost vakcín je v tomto věku velice mírná a očkování lze provést simultánně s hexavalentní vakcínou. Pokud dojde k postvakcinační reakci s teplotou a lokálním zánětem, pak následné očkování konjugovanou vakcínou již nepodáváme současně, ale zvlášť za 14 dnů po očkování hexavalentní vakcínou. Reakci je vhodné preventivně tlumit antipyretikem po dobu 2 dnů, případně lokálně podaným antiflogistikem.

Literatura

1. Kimberly J. Center: Prevenir vaccination: Review of the global data, 2006. *Vaccine* 2007; 25: 3085–3089.
2. Prymula R. Možnosti prevence pneumokokových onemocnění konjugovanou vakcínou. *Remedia* 2005; 15: 229–300.
3. Grijalva CG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179–1186.
4. Escola J, et al. Efficacy of a conjugate pneumococcal vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 403–409.
5. Olivier C, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with fully liquid DTaP-IPV-HBV – Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2008; 26: 3142–3152.
6. D'Angio CT. Active Immunization of Premature and Low Birth-Weight Infants. *Pediatr. Drugs* 2007; 9(1): 17–32.

MUDr. Jitka Škovránková
Dětská poliklinika FN v Motole,
ambulance očkování
V Úvalu 84, 150 06 Praha
jitka.skovrankova@fnmotol.cz

