

Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis

Ryzyko narkolepsji u dzieci i młodzieży szczepionej zawierającą adiuwant AS03 szczepionką przeciw grypie pandemicznej A/H1N1 2009: analiza retrospektywna

Miller E., Andrews N., Stellitano L., et al.

BMJ 2013; 346: 794

Narkolepsja jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się nadmierną sennością w ciągu dnia, której często towarzyszą epizody nagłej, krótkotrwałej utraty napięcia mięśniowego wywołane przez silne emocje (katapleksja). Rozpoznanie narkolepsji opiera się na kryteriach klinicznych i powinna być potwierdzona przez całonocną polisomnografię poprzedzającą test wielokrotnej latencji snu (MSLT).

Szacunki dotyczące występowania narkolepsji w populacji ogólnej wahają się pomiędzy 25 a 50 na 100 000. Częstość może być mniejsza, w niektórych populacjach z powodu różnic w podatności genetycznej lub w narażeniu na czynniki ryzyka. Początek choroby może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej pierwsze objawy narkolepsji obserwowane są w wieku 10–19 lat. W tej grupie częstość zachorowania jest szacowana na 3,84 na 100 000 w ciągu roku. Rozpoznanie narkolepsji jest często ustalane dopiero kilka lat po wystąpieniu pierwszych objawów. Istnieje silny związek występowania narkolepsji z obecnością antygeny (HLA) DQB1*0602. Zgłaszane są również skojarzenia z czynnikami środowiskowymi, takimi jak: zakażenia paciorkowcowe, grypą sezonową i ostatnio pandemia A/H1N1.

W Anglii szczepionka zawierająca adiuwant AS03 (Pandemrix) została wprowadzona w październiku 2009 roku podczas drugiej fali infekcji, początkowo dla osób z wysokim ryzykiem, a następnie u osób zdrowych. Do marca 2010 roku szczepionkę otrzymało ok. 37% dzieci w wieku 2–15 lat z grup ryzyka oraz ok. 24% zdrowych dzieci od 5. roku życia.

Celem pracy była ocena ryzyka zachorowania na narkolepsję u dzieci i młodzieży w Anglii szczepionych szczepionką zawierającą adiuwant AS03 (Pandemrix).

Retrospektywnej analizie poddano dane kliniczne i wyniki badań polisomnograficznych pochodzące z dokumentacji szpitalnej chorych, u których pierwsze objawy narkolepsji obserwowano od stycznia 2008 roku. Do badania zaproszono 23 ośrodki medycyny snu i neurologii dziecięcej z całej Anglii, a z 16 z nich uzyskano informację, że w badanym okresie diagnozowano tam pacjentów z narkolepsją. Uzyskane dane poddano weryfikacji przez panel ekspertów zgodnie z kryteriami międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu w celu potwierdzenia rozpoznania. Dane na temat szczepień u badanych pacjentów zostały

uzyskane od lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W badaniu przeanalizowano dane kliniczne dzieci i młodzieży w wieku 4–18 lat.

Przeanalizowano łącznie 245 przypadków klinicznych dzieci i młodzieży z terenu całej Anglii. Sto trzydzieścioro dzieci wyłączono z powodu tego, że początek objawów zaobserwowano przed styczniem 2008 roku. Dane pozostałych 92 przypadków klinicznych zostały zweryfikowane przez panel ekspertów; u 66 pacjentów potwierdzono rozpoznanie narkolepsji (u 56 narkolepsji z katapleksją). U 9 pacjentów ustalono rozpoznanie narkolepsji prawdopodobnej. Jedenaścioro dzieci spośród 66 z potwierdzoną narkolepsją zostało zaszczepione przed początkiem objawów narkolepsji, a 7 z nich w ciągu 6 miesięcy poprzedzających objawy kliniczne narkolepsji. Częstość wystąpienia narkolepsji w okresie 6 miesięcy od szczepienia porównywano z częstością jej pojawiania się poza tym okresem, w celu oceny związku pomiędzy podaniem szczepionki a narkolepsją. W tym celu obliczono iloraz szans (OR) opisujący zwiększenie ryzyka (ryzyko względne).

U pacjentów, u których początek objawów narkolepsji obserwowano przed lipcem 2011 roku ryzyko względne wynosiło 14,4 (95% CI: 4,3–48,5) dla szczepienia w dowolnym czasie poprzedzającym objawy oraz 16,2 (95% CI: 3,1–84,5) dla szczepienia w ciągu 6 miesięcy przed wystąpieniem objawów. Natomiast ryzyko względne u pacjentów, u których pierwsze objawy zanotowano od października 2008 do grudnia 2010 roku wynosiło 9,9 (95% CI: 2,1–47,9). Oszacowane ryzyko przypisane mieściło się w zakresie od 1 na 57 500 do 1 na 52 000 dawek.

Obserwowane w tym badaniu 14-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia narkolepsji po szczepieniu szczepionką zawierającą adiuwant AS03 przeciw pandemii A/H1N1 w 2009 roku potwierdza wcześniejsze dane z Finlandii (13-krotny wzrost ryzyka) i wskazuje na związek przyczynowy pomiędzy zachorowaniem na narkolepsję a szczepieniem z użyciem tej szczepionki. Autorzy podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań mających na celu określenie ewentualnego ryzyka zachorowania na narkolepsję związanego z podawaniem innych szczepionek przeciwko grypie pandemicznej.

Opracował: Marcin Żarowski

Nationwide survey of Arima syndrome: Revised diagnostic criteria from epidemiological analysis

Ogólnonarodowe badanie zespołu Arima: aktualne kryteria diagnostyczne na podstawie danych epidemiologicznych

Itoh M., Iwasaki Y., Ohno K., et al.

Brain Dev. 2013 Jul 8. pii: S0387-7604(13)00195-2. doi: 10.1016/j.braindev.2013.06.005. [Epub ahead of print]

Zespół Arima (ZA) opisano pierwszy raz w 1971 roku. Jest zespołem warunkowanym genetycznie i dziedzicznym w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się występowaniem 5 typowych objawów, tj. ciężkim upośledzeniem umysłowym (brak rozwoju mowy i samodzielnego poruszania) rozpoczynającym się we wczesnym dzieciństwie, niedorozwojem robaka mózdzku, dysfunkcją nerek, zaburzeniami widzenia, ptozą oraz zgonem w dzieciństwie z powodu niewydolności nerek. Dodatkowe objawy obserwowane w ZA to: dysplazja części brzusznej mostu, dysplazja jąder oliwki, zwłóknienie wątroby. ZA jest bardzo rzadkim zespołem, aktualnie opisano około 10 pacjentów z tym schorzeniem. ZA może przypominać objawy zespołu Dekaban, różni się jednak występowaniem opadania powiek i upośledzenia umysłowego. ZA

należy do ciliopatii zespołów, w których patologia dotyczy rzęsek (cili), koniecznych do prawidłowego krążenia płynu w okresie embrionalnym. Zespoły ciliopatii charakteryzują się występowaniem: wad cewy nerwowej, wad kostnych (tj. polidaktylią), wielotorbielowości nerek, chorób wątroby i trzustki, ślepoty, braku węchu, zaburzeń zachowania i zaburzeń funkcji poznawczych oraz otyłości. Do ciliopatii zalicza się: zespół Jouberta (ZJ), zespół Seniora-Løkena (ZSL, wrodzone zaburzenia widzenia, niewydolność nerek i ciężkie upośledzenie umysłowe), zespół COACH (coloboma, zwłóknienie wątroby, ciężkie upośledzenie umysłowe, hipoplazja robaka mózdzku) i zespół związany z ZJ (ZZZJ). Część z ciliopatii ma znane podłoże genetyczne: AH1, NPHP1, NPHP6, TMEM67 and RPGRIP1L w przypadku ZJ. Dla ZA nie opisano dotychczas genu odpowiedzialnego za wystąpienie objawów choroby.

Autorzy zaproponowali kryteria rozpoznania ZA (tab. I).

Niewykluczone, że zespół Arima jest cięższym wariantem zespołu Joubert, z charakterystycznym zajęciem procesem chorobowym nerek. Typowym objawem dla ZA jest ptoza ustępująca i pojawiająca się w ciągu dnia. Dobowa zmienność nasilenia tego objawu może być związana z: odwodnieniem lub niskim ciśnieniem wewnątrzgałkowym, lub małym rozmiarem gałek ocznych. Charakterystyczny wygląd będący konsekwencją opadania powiek nie jest patognomiczny, ale bardzo typowy dla ZA i występuje już we wczesnym okresie choroby.

Tabela I. Propozycja kryteriów rozpoznania ZA *Proposed clinical diagnostic criteria of ZA*

Propozycja kryteriów diagnostycznych ZA
Duże objawy:
a. Ciężkie upośledzenie umysłowe.
b. Agenezja robaka mózdzku lub hipoplazja (czasem współistniejąca z anomalią mostu).
c. Postępująca niewydolność nerek z początkiem w okresie niemowlęcym lub nastoletnim.
d. Zaburzenia widzenia o wczesnym początku (z lub bez zwyrodnienia siatkówki).
e. Obustronne lub połowiczne opadanie powieki (zmienność w ciągu dnia).
Kryteria kliniczne: a i b występują od wczesnego dzieciństwa, c i d pojawiają się z wiekiem. Rozpoznanie ZA wymaga stwierdzenia wszystkich 5 objawów.
Objawy towarzyszące:
1. Dymorfizm twarzy: hiperteloryzm, nos siodełkowaty, duże usta.
2. Odwodnienia we wczesnym dzieciństwie, niskorosłość, gorączka niejasnego pochodzenia.
Badania laboratoryjne:
1. Anemia, wysoki poziom mocznika i kreatyniny.
2. Mocz hipoosmolarny, wysoki poziom β 2-mikroglobuliny i/lub NAG.
3. Elektretinogram: brak odpowiedzi lub niska amplituda odpowiedzi.
4. Badania metodą tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i USG: torbiele nerek mnogie.
5. Biopsja nerek: nefronophthisis.
6. USG jamy brzusznej: stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, marskość wątroby itp.

W przypadku pacjentów z ZJ i ZZZJ charakterystycznymi objawami występującymi we wczesnym okresie są: hipotonia mięśniowa, nieprawidłowe ruchy oddechowe, apraksja okoruchowa, agenezja robaka mózdzku lub hipoplazja. Zaburzenia oddychania nie są często spotykane w ZA. Z powodu dużego podobieństwa objawów ZA do objawów występujących w innych ciliopatiach wydaje się, że ZA również należy do tej grupy schorzeń. Aktualnie trwają badania nad ustaleniem podłoża genetycznego ZA.

Opracowała: Anna Winczewska-Wiktor

Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcome at 6 years (NEAD study): a prospective observational study

Ocena funkcji poznawczych dzieci 6-letnich narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych w okresie płodowym (badanie NEAD): badanie obserwacyjne prospektywne

Kimford J. Meador, Gus A. Baker, Nancy Browning et al.

Lancet Neurology 2013; 12: 244–252

Badanie NEAD (The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) – polegające na ocenie występowania tzw. neurorozwojowych powikłań u dzieci matek chorych na padaczkę, u których w czasie ciąży stosowano leki przeciwpadaczkowe – miało charakter obserwacyjny i prospektywny. Zostało przeprowadzone w 25 ośrodkach Zjednoczonego Królestwa i Stanów Zjednoczonych. Od października 1999 do lutego 2004 roku do obserwacji włączono 305 kobiet ciężarnych, chorujących na padaczkę, z prawidłowym ilorazem inteligencji (tj. IQ > 70), które otrzymywały w formie monoterapii następujące leki: fenytoinę (PHT), karbamazepinę (CBZ), kwas walproinowy (VPA) lub lamotryginę (LTG). Wykluczono chore, u których stosowano politerapię, występowały inne dodatkowe choroby lub istniało ryzyko stosowania innych potencjalnie teratogennych leków.

W badaniu tym zaplanowano ocenę: IQ u dzieci w wieku lat 6, porównanie przy wykorzystaniu metod regresji liniowej z IQ matczynym, z rodzajem stosowanego leku przeciwpadaczkowego (LPP), standaryzowaną dawką LPP, terminem porodu, stosowaniem w okresie przedkoncepcyjnym folianów.

Spośród 311 dzieci 305 matek (6 par bliźniąt) obserwację ukończyła grupa 224 dzieci. W 6. roku życia dzieci matek stosujących VPA w ciąży miały obniżony IQ do wartości średniej 97 (94–101), w stosunku do wartości

obliczonych dla dzieci matek leczonych CBZ, dla których średnia wartość IQ wyniosła 105 (102–108). W przypadku LTG śr. IQ = 108 (105–110) i PHT śr. IQ = 108 (104–112). Były to różnice istotne statystycznie. Wartości IQ u wszystkich dzieci miały tendencje wzrostowe w ciągu obserwacji w 3. i 4,5. roku życia. Poza tym przy ocenie funkcji poznawczych zauważono występowanie zaburzeń pamięci, obniżenie wartości punktowych w skali werbalnej dla grupy dzieci matek leczonych VPA w porównaniu z dziećmi matek leczonych innymi LPP. Zaburzenia funkcji wykonawczych i w skali niewerbalnej obserwowano dla grupy „VPA” w porównaniu z „LTG” (a nie „CBZ i PHT”). W skali słownej wyniki były gorsze niż w niewerbalnej dla całej grupy oraz VPA i LTG. Wysokie dawki VPA korelowały negatywnie z wartościami IQ, umiejętnościami werbalnymi (mowy), niewerbalnymi, pamięcią, funkcjami wykonawczymi. Takich obserwacji nie poczyniono dla pozostałych LPP. Wartości IQ dzieci korelowały z wartościami matczynego IQ z wyjątkiem grupy „VPA”.

Wartości IQ były także wyższe u dzieci matek stosujących kwas foliowy w okresie przedkoncepcyjnym (IQ = 108; zakres 106–111) w porównaniu z IQ dzieci matek nie stosujących kwasu foliowego (IQ = 101; zakres 98–104).

Zauważono także, że w obserwowanej grupie 86% dzieci to osoby z prawostronną lateralizacją, w grupie LTG 83%, a VPA 75%.

Płodowa ekspozycja na VPA może być związana z pojawieniem się u dzieci zaburzeń funkcji poznawczych (szczególnie werbalnych) oraz prawdopodobnie zaburzeń lateralizacji.

Mechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych u dzieci narażonych na płodową ekspozycję LPP, szczególnie VPA, polegają prawdopodobnie na indukowaniu zjawiska apoptozy w trzecim trymestrze ciąży.

Opracowała: Barbara Steinborn