

Poremećaj agregacije trombocita nakon cijepljenja DTP-Polio-HIBERIX cjepivom

*Marijana TOMIĆ RAJIĆ¹⁾, dr. med.,
specijalist pedijatrije
Vlado DRKULEC¹⁾, mr. sc., dr. med.,
specijalist pedijatrije
Andrea ŠIMIĆ KLARIĆ¹⁾, dr. med.,
specijalist pedijatrije
Helena TESARI¹⁾, dr. med.,
specijalist pedijatrije
Ljerka BANOŽIĆ¹⁾, dr. med.,
specijalist pedijatrije
Zdravko ANDRIĆ¹⁾, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije
Goran TEŠOVIĆ²⁾, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije*

¹⁾Odjel za dječje bolesti Opće županijske bolnice Požega, Osječka 107, Požega

²⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Mirogojska 8, Zagreb

Ključne riječi

*poremećaj trombocita
nuspojava
cijepljenje*

Key words

*platelet disorder
adverse reaction
immunization*

Primljeno: 2009-04-30

Received: 2009-04-30

Prihvaćeno: 2009-06-12

Accepted: 2009-06-12

Prikaz bolesnika

Najčešće opisane nuspojave unutar 24 sata od cijepljenja su lokalne reakcije i febrilitet. Vrlo rijetko su opisane sustavne reakcije: febrilne konvulzije, hipotono-hiporesponzivni poremećaji, gastrointestinalni poremećaji, razdražljivost, slabost i neutješni plač. Zabilježene su i akutne alergijske reakcije – također vrlo rijetke: dispneja, cijanoza, angioneurotski edem, hipotenzija i rijetko anafilaktička reakcija. Opisana je i reakcija lokalnog edema s cijanozom, crvenilom, purpustom i jakim plačem. Dječak L.G. u dobi od 5 mjeseci prvi je put primljen na Odjel pedijatrije Opće županijske bolnice Požega radi purpore koju je majka primjetila dan nakon cijepljenja DTP-polio + HIB cjepivom. Nakon obrade dokazana je kod djeteta latentna infekcija koja je tretirana antibiotikom. U velikom koagulogramu uočena je potpuna odsutnost agregacije trombocita i postavljena je sumnja na nuspojavu cjepiva. Dječak je primio svježu smrznutu plazmu i kortikosteroid, nakon čega se postepeno oporavlja (petehije se povlače, a agregacija trombocita se uspostavlja). Tijekom iduće dvije godine nije cijepljen. Dogovoreno je s roditeljima da se dijete primi na odjel i provjeri reakcija na DTP-polio + HIB cjepivo. Po primitku agregacija trombocita bila je uredna. Zatim je dječak cijepljen Pediacel cjepivom i opserviran. Nakon 24 sata agregacija trombocita bila je poremećena, ali bez kliničkih simptoma. Unutar iduća 24 sata dolazi do spontanog oporavka s uspostavom uredne agregacije trombocita i bez terapije.

Platelet Aggregation Disorder Following DTP-Polio-HIBERIX Immunization

Case report

Most commonly described adverse reactions occurring 24 hours after immunization are local reactions and fever. Systemic reactions have been described very rarely such as seizures, hypotonic-hyporesponsive disorders, gastrointestinal disorders, agitation, nausea, and prolonged crying and screaming. Acute allergic reactions have also been reported but very rarely: dyspnea, cyanosis, angioneurotic edema, hypotension, and very rarely: anaphylactic shock. A reaction of local edema and cyanosis, redness, purpura and extreme crying have also been reported. A 5-month-old child was admitted to Pediatric Ward of Požega County Hospital for the first time. The boy's mother noticed a purpura rash the day after DTP-polio + Hib immunization. He had a latent infection which was treated with antibiotics, and a complete aggregation disorder of the platelets. A possible adverse reaction to immunization was suspected and the child was treated with fresh frozen plasma and corticosteroids. The patient gradually recovered (purpura disappeared, and platelet function recovered gradually). During the following two years the patient was not immunized. An agreement had been made with the child's parents that the boy would be admitted to hospital were he was to be vaccinated. On admission the platelet function (aggregation) was adequate. Then the child was vaccinated (Pediacel vaccine), and observed. Platelet function changed: a disorder in aggregation was obvious 24 hours after the administration of DTP-polio HIB vaccine, this time without clinical symptoms. During the next 24 hours a spontaneous gradual recovery of the platelet function was evident.

Uvod

Doba imunizacije započelo je 1796. godine kad je Edward Jenner otkrio da su mljekarice koje su preboljele kravlje boginje imune na velike boginje. Tada je započeo pokus koji je promijenio pobol čovječanstva [1]. Cijepljenje (vakcinacija) je postupak kojim se davanjem određenog antigena: živih oslabljenih uzročnika bolesti, neživih uzročnika, njihovih dijelova ili produkata te antigena proizvedenih genetičkom tehnologijom postiže stvaranje specifične imunosti koja tijekom nekog vremena štiti primaoca od određene zarazne bolesti. Aktivnom se imunizacijom uspostavlja dugogodišnja, a možda i doživotna imuna memorija koja se nakon docjepljivanja može pojačati [2]. Prema kalendaru cijepljenja u Hrvatskoj je obavezno cijepljenje protiv difterije od 1948., tetanusa od 1955., pertusisa od 1959. i poliomijelitisa od 1961. godine, a unazad pet godina uvedeno je i obavezno cijepljenje protiv hemofilus influenzae [2]. Polivalentna cjepiva su ona koja su kombinirana: u jednom cjepivu su antigeni za više bolesti [3]. Međutim unatoč svim mjerama sigurnosti provedenim u postupku proizvodnje cjepiva niti jedno nije 100 % sigurno [1, 4, 5]. Acelularno kombinirano cjepivo protiv hripavca koristi se u RH od travnja 2008. i dokazano je da ima znatno manje opisanih nuspojava kod primjene negoli cjelostanično [1, 4, 5, 6]. Postoje dvije skupine acelularnih cjepiva protiv hripavca: slabije djelotvorna zaštita (s 1–2 antigena protiv hripavca) i bolje zaštitna i djelotvornija (s 3–5 antigena) – obje su vrste jednako učinkovite [6].

Najčešće opisane nuspojave pri cijepljenju Di-Te-Per polio HIBERIX cjepivom su:

1. Lokalne reakcije unutar 24 sata od primjene cjepiva: bol, eritem i edem (s cijanozom, crvenilom i prolaznom purpurom) [1, 2, 7, 8].
2. Sustavne reakcije: febrilne konvuzije, hipotonohiporesponzivne epizode (kolaps, sinkopa, stanje slično šoku), anoreksija, proljev, povraćanje [2, 7, 8], Guillian-Bare-ov sindrom [1].
3. Opće reakcije: razdražljivost, slabost, neutješno plakanje i vrištanje, febrilitet, povraćanje, pospanost, nemir [1, 2, 7, 8].
4. Akutne alergijske reakcije: dispneja, cijanoza, urtikarija, angioneurotski edem, hipotenzija i anafilaktička reakcija [1, 2, 7, 8].

Ranije opisivanu tešku akutnu encefalopatiju nije bilo moguće direktno povezati s cjepivom protiv hripavca. Tako je Američka pedijatrijska akademija donijela službeni zaključak da ne postoji uzročna veza između cijepljenja protiv tetanusa i trajnog oštećenja mozga [2, 7]. Cjepivo korišteno u prikazu našeg slučaja je PEDIACEL (Sanofi Pasteur Limited, Toronto) cjepivo: polivalentno cjepivo protiv difterije, tetanusa, pertusisa (nestanično, pe-

terokomponentno), poliomijelitisa (inaktivirano) i hemofilus influenzae (konjugirano) [3].

Prikaz bolesnika

Naš pacijent L. G. rođen 15. veljače 2007. nakon uredno protekle trudnoće i terminskog poroda bez komplikacija (RM: 2800 g, RD: 47 cm, Apgar indeks: 10/10) kao drugo dijete u obitelji (u kojoj nije poznato da je bilo ikakvih alergijskih reakcija na lijekove ili cjepiva). U rodilištu je primio prvu dozu BCG i Engerix cjepiva bez komplikacija. Imao je fiziološku hiperbilirubinemiju u novorođenačkoj dobi. Prirodno je prehranjivan do dobi od 1,5 mjeseci, zatim je hranjen formulom. Od otpusta iz rodilišta nije bio bolestan. U dobi od 2 mjeseca primio je prvu dozu DTP-Polio + HIBERIX cjepiva bez komplikacija. Drugu dozu DTP-Polio HIBERIX cjepiva primio je u dobi od 5 mjeseci. Nakon 24 sata uočen je urtikarijski osip i dijete je tretirano ambulantno. Učinjeni su osnovni laboratorijski nalazi od kojih su CRP: 54,3 mg/L i L 14,8 × 10⁹. Primio je antialergijsku terapiju s kortikosteroidom nakon čega urtike postepeno blijede. Dolazi do recidiva urtika 48 sati nakon cijepljenja i tada se dječak primi u Opću županijsku bolnicu Požega na bolničku obradu i liječenje. Kod prijama je bio dobrog općeg stanja, ali febrilan (Trec: 38,4 °C), po licu i tijelu imao je žarko crvene urtike, a na mjestima starih urtika hematome. Učinjeni su laboratorijski nalazi: KKS s DKS koji su bili uredni, L: 8,6 × 10⁹; Trb: 423 × 10⁹; CRP: 31,1 mg/L; bris nosa: BHS; urinkultura: 100000 E. coli, stolica na benzidin: pozitivna, fibrinogen: 4,6 g/L i u koagulogramu: potpuno odsutna agregacija trombocita. Provedena je terapija antibiotikom (ceftriakson) uz antialergijsku terapiju (dobivao je kortikosteroid tijekom 3 dana) i svježju smrznutu plazmu u jednoj dozi. Od trećeg dana boravka hematomi se povlače, a od petog dana je bez osipa i hematoma. Kod otpusta agregacija trombocita je uredna, a Trb: 661 × 10⁹. Tijekom iduće dvije godine naš pacijent nije cijepljen DTP-Polio HIBERIX cjepivom. Konzultirali smo se s infektologom na Klinici za infektivne bolesti dr. Fran Mihaljević u Zagrebu i savjetovano je cijepljenje bez pertusis komponente u cjepivu. Budući da nismo bili u mogućnosti nabaviti takvo cjepivo dogovoreno je s roditeljima našeg pacijenta da se dijete primi na odjel radi kratke obrade i opservacije pri docjepljivanju polivalentnim PEDIACEL cjepivom. Drugi je boravak bio u djetetovoj dobi od dvije godine. Klinički status kod prijama bio je uredan. Laboratorijski nalazi prije cijepljenja također (SE: 4/7; L: 10,8 × 10⁹; Trb: 423 × 10⁹; KKS s DKS bila je uredna; CRP: 0,1 mg/L; uredan koagulogram). Naš je pacijent zatim cijepljen nakon čega nije imao tegoba niti promjena u kliničkom statusu. Agregacija trombocita u testu arahidonskom kiselinom i ADP bila je slaba 24 sata nakon docjepljivanja, dok su ostali testovi bili uredni. Nakon 48 sati ponovljen je koagulogram i tada je agregacija trombocita bila uredna. Cijelo vrijeme boravka

na odjelu pacijent je bio urednog kliničkog statusa i bez tegoba.

Rasprava i zaključak

Poremećaj agregacije trombocita nakon primjene DTP-Polio HIBERIX cjeviva nije do sada opisan kao nuspojava cjeviva, niti smo u nama dostupnoj literaturi našli sličan slučaj [1–10]. Prvo smo posumnjali da se radi o poremećaju koji je bio u vezi s latentnom infekcijom koju je naš pacijent imao u prvoj hospitalizaciji. Pratili smo nalaze agregacije trombocita prva tri dana boravka i u svakom je nalazu nađena potpuna odsutnost agregacije. Pred kraj boravka ponovljeni je nalaz bio uredan (nakon što su se i klinički simptomi krvarenja povukli). Radi toga smo dogovorili ponovni prijam prije revakcinacije. Budući se nakon revakcinacije ponovno javio poremećaj agregacije trombocita (ovaj put se nije radilo o potpunoj odsutnosti agregacije, već samo o oslabljenoj agregaciji) koji je neposredno prije docjepljivanja bio uredan, a naš pacijent nije imao infekciju, došli smo do zaključka da je dotični poremećaj ipak u vezi s primjenom DTP-Polio HIBERIX cjeviva.

Budući da kod našeg pacijenta nismo otkrili nikakav hematološki poremećaj, poremećaj koagulacije niti je poremećaj agregacije trombocita bilo moguće vezati isključivo uz infekciju [8], stres [9] ili uzimanje antikoagulanasa [10] dolazimo do zaključka da je navedeni poremećaj u vezi s cijepljenjem DTP-Polio HIBERIX

cjevivom. Nadamo se da bi ovaj prikaz mogao doprinijeti boljem razumijevanju nuspojava i komplikacija cjeviva.

Literatura

- [1] Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc.; 1995.
- [2] Mardešić D i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2000.
- [3] Baron ES, Goldberg E, Fraser A, Vidal L, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (3) CD005530.
- [4] Van der Maas NA, David S, Kemneren JM, Vermeer-de Bondt PE. Safety surveillance in the National Vaccination Programme; fewer adverse events with the DTP-IPV-Hib vaccine after the transition to an acellular pertussis component in 2005. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151 (49): 2707–8.
- [5] Cohen H. The immunological basis of the administration of DTP-polio vaccine, *Verh K Acad Geneesk Belg* 2000; 62 (4): 245–67.
- [6] Pines E, Barrand M, Fabre P, Salomon H, Blondeau C, Wood SC, Hoffenbach A. New acellular pertussis – containing paediatric combined vaccines. *Vaccine* 1999; 17 (13–14): 1650–6.
- [7] Behrman R, Kliegman R, Arvin A, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996.
- [8] Zergollern Lj i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Naprijed; 1994.
- [9] Subbotina LA. Stress effect on the blood aggregate state. *Aviakosm Ekolog Med* 2008;42 (3): 34–7.
- [10] Nardulli G, Lanasa A. Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (1): 36–43.