

vCJD u anglických dětí

(Variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK children: a national surveillance study)

Verity C.M., Nicoll A., Will R.G., Devereux G., Stelitano L.

Lancet, Vol.356, 2000, č.9237, s. 1224-7

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Viz také SMD č.58

Souhrn:

Nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (vCJD) byla prvně hlášena v roce 1996. Nejmladší nemocný měl 16 let. Po tři roky jsme aktivně sledovali progredující intelektuální nebo nervové nemoci (PINN) u dětí v Anglii a u všech zjištěných nemocných se pátralo zda nejde o vCJD.

Od května 1997 probíhala aktivní surveillance u nemocných s PINN ve věku do 16-ti let tak, že měsíčně dostávali všichni pediatři v UK dotazník. Podrobnější údaje byly získány u pediatriů telefonicky nebo jejich návštěvou. Každé onemocnění pak posuzovala skupina expertů- dětských neurologů.

Během tří let bylo hlášeno 885 nemocných se susp vCJD. Mezi nimi byly 2 smrtelné případy prokázané vCJD a 1 případ pravděpodobné vCJD. Tato tři onemocnění byla hlášena v roce 1999. Jedno z nich postihlo dvanáctileté děvče, což je nejmladší případ vCJD. Nebyly zjištěny další děti s klinickým nálezem odpovídajícím vCJD. Skupina expertů posoudila 655 případů, z nichž 360 trpělo některou z 88 známých neurovegetativních nemocí.

Je poněkud uklidňující, že při aktivní prospektivní surveillanci bylo zjištěno jen málo dětí s vCJD. Ovšem pouhé tři roky je poměrně krátká doba ke sledování nemoci s neznámou inkubační dobou. Protože během roku 1999 byly zjištěny dva prokázané a jeden pravděpodobný případ vCJD existují obavy, že se může objevit více dětí s vCJD.

Ú V O D

Prvá publikovaná zpráva o boviní spongiformní encefalopatii je z roku 1987. Později vzniklo podezření, že onemocnění se přenáší krmivý, kontaminovanými agens podobnými skrejpí. Během narůstajících obav z epidemie BSE bylo roku 1990 ustaveno v Edinburgu Národní středisko pro surveillance CJD. Středisko požádalo neurology a neuropatology o hlášení všech suspektních případů Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (CJD). Většina takto hlášených CJD byla sporadických, ale r.1996 bylo referováno o 10 případech nové varianty CJD (vCJD), objevující se v mladším věku a s odlišným klinickým obrazem i neuropatologickým nálezem. Jako příčina vCJD byla podezřívána expozice případům BSE. Po několika měsících došlo k zákazu exportu hovězího masa z Anglie. Ministerstvo zdravotnictví začalo pravidelně, každý měsíc, hlásit počet případů vCJD. Ke 28.4.2000 činil celkový počet prokázaných a podezřelých případů vCJD 68. Ke 4.8.2000 vzrostl celkový počet na 82 případů.

Nové případy vCJD se vyskytovaly v mladších věkových skupinách než sporadické případy CJD. V roce 1996 bylo popsáno onemocnění nejmladšího: 16-tiletého chlapce. Nález vyvolal obavy, že nemocí mohou být postiženy i děti. Hlavní potíž při

přípravě surveillance vCJD byla v tom, že klinické projevy mohou být u dětí jiné než u dospělých a že v dětství se objevuje řada vzácných nemocí, vedoucích k neurologickému poškození. Bylo proto rozhodnuto, že sledovat se budou děti s progredující intelektuální nebo nervovou nemocí (PINN), k níž patří i děti s vCJD.

Aktivní celonárodní surveillance PINN začala roku 1986 a tato práce popisuje výsledky jejího tříletého trvání.

M E T O D I K A (silně zkráceno) Každý měsíc obdrželi všichni pediatři od Střediska surveillance dotazník na výskyt sledovaných potíží. Vždy se vrátilo více než 90% dotazníků. Hlášeny byly případy odpovídající definici PINN (progresivní intelektuální nebo nervové nemoci):

Definice případů progredující intelektuální a nervové nemoci

Každá osoba mající v době prvních potíží méně než 16 let s těmito projevy: potíže progredující déle než tři měsíce

ztráta dříve získaných intelektuálních či vývojových schopností

objevení se neobvyklých neurologických příznaků

Vylučují se: Trvalé inteligenční ztráty po encefalitidě, úrazu hlavy, nebo následkem tonutí

Zařazují se: Neurologické projevy specifikovaných diagnóz¹⁾ vyhovující definici případu

Metabolické poruchy vedoucí k neurologickému poškození

Křečové stavy při progresivním chátrání

Známé presymptomatické případy diagnostikovaných neurodegenerativních onemocnění.

1) Sem patří: Mukopolysacharidóza, Neuronální ceroid-lipofuscinóza, Gangliosidóza typu 1-Nemoc Tay-Sachsova, Nemoc Niemann-Pickova, Adrenoleukodystrofie, Rettův syndrom, Metachromatická leukodystrofie, Neuronální ceroid-lipofuscinóza mladistvých, Nemoc Huntingtonova, Gangliosidóza typu 2-Nemoc Sandhoffova.

Skupina expertů se scházela každé čtvrtletí a hodnotila získané údaje klinické i laboratorní.

V Ý S L E D K Y

Od května 1997 do konce dubna r. 2000 bylo hlášeno 885 případů suspektních PINN. Expertní skupina posoudila 655 případů, u šesti není dosud projednávání skončeno a u 43 zatím chybí některé potřebné údaje. Celkem 281 případů bylo vyřazeno, z toho 91 pro duplicitní hlášení, 34 proto, že neodpovídaly kritériím PINN, u 53 byly zjištěny omyly v hlášení a u 3 chyběly klinické údaje.

U většiny nemocných s PINN bylo prokázáno jiné onemocnění než vCJD. U 30 případů nebyla diagnóza určena, protože chyběly další informace (u 13 zemřelých), nebo výsledky vyšetření byly nepostačující (13 dětí). Úmrtní listy dostala skupina expertů od 73 dětí, ale jen 12 z nich bylo pitváno.

V roce 1999 došlo hlášení o třech mladistvých, u nichž se sledované potíže objevily před dosažením věku 16 let, a vzniklo podezření na vCJD. V jednom případě šlo o 12-tileté děvče odpovídající kritériím susp. vCJD. Byl to nejmladší hlášený případ. Další dva mladiství zemřeli: 15-tileté děvče a 17-tiletý chlapec. U obou sekční nález potvrdil dg vCJD.

D I S K U Z E

Jsou velké obavy z možného objevení se velké epidemie vCJD v Anglii, v souvislosti s epizootií BSE u krav. Předpověď rozsahu epidemie vCJD závisí na zjištění doby mezi nákazou a vznikem potíží. Je-li inkubace krátká měla by se nemoc již projevit u většiny nakažených. Je-li však dlouhá, u mnoha se mohou potíže objevit později. V každém případě je dnes asi vyloučena možnost nové nákazy díky opatřením, které vyloučily potenciálně infikované hovězí maso z obchodů. Žádné dítě, narozené po stažení tohoto masa z oběhu, by už nemělo onemocnět vCJD. Pokud ovšem není jiných cest přenosu nákazy než konzumace infikované hovězí. Vyhledávání případů vCJD mezi dětmi má proto mimořádný veřejně zdravotnický význam.

U dětí může vzniknout celá řada různých neurologických onemocnění, proto ověření vCJD je u dětí obtížné. Kdyby měli pediatři hlásit jen suspektní případy vCJD a nic by nenahlásili, mohlo by se říct, že je nepoznali. Proto byla zvolena strategie hlášení všech PINN a zřízení komise expertů- pediatrů specializovaných na dětskou neurologii, která posuzovala hlášené případy. Navíc tak byla celostátně získána unikátní data o neurologických nemocech dětí.

Některé děti s PINN se mohly dostat i k jiným lékařům než k pediatrům. Proto byla surveillance rozšířena i o pracoviště neurologů a neuropatologů. Část pacientů s vCJD mohla být ošetřována praktickými lékaři pro dospělé. Začalo-li onemocnění vCJD psychickými změnami mohli nemocní navštívit psychiatra, ale přece jen většina dětí s neurologickými potížemi byla ošetřována pediatry.

Hlavním nedostatkem studie je nevyhnutelná neúplnost hlášení případů, což je jistě problémem všech surveillance programů. Neúplné hlášení může být vyvoláno opomenutím, nebo tím, že pediatr nepoznal, že pacient splňuje kritéria PINN. Někdy postupuje neurologické onemocnění velmi pomalu, takže pacient se u lékaře objevuje jen zřídka. Ale až dosud všechny hlášené případy poměrně rychle progredovaly (během několika měsíců). Nelze však vyloučit zcela odlišnou variantu CJD u mladistvých s pomalejším zhoršováním zdravotního stavu. Dosud však nebyly nalezeny známky podobné varianty CJD.

Jiným problémem je, že děti s PINN tvoří velmi heterogenní skupinu a postupy jejich vyšetřování závisí na klinických potížích. Ve většině případů nedošlo na specifický test potvrzující vCJD, protože klinický obraz nevyvolával podezření na vCJD. Tak třeba histologické vyšetření biopsií tonsil bylo u dětí s neurodegenerativním onemocněním jen ojedinělé, i když mohlo přispět k dg vCJD. Podobně mnoho dětí s PINN nebylo vyšetřeno testem magnetické rezonance. Pouze několik ze zemřelých dětí bylo pitváno.

Skupina expertů nikdy nebyla v přímém styku s hlášenými nemocnými či jejich rodinou. Místní pediatr byl požádán o získání souhlasu rodičů k zařazení pacienta s PINN do surveillance vCJD. V současnosti je konečná dg vCJD založena jen na neuropatologickým vyšetření mozkové tkáně, získané biopsií, nebo při sekci.

Chybění většího počtu případů vCJD u dětí během tříleté aktivní surveillance potlačuje obavy z epidemie. Ani sledování všech případů PINN nenaznačuje, že by nějaké nové neurologické onemocnění dětí mohlo být další variantou CJD. Z hlediska veřejného zdraví jsou obě zjištění velmi závažná. Částečně uklidňujícím dojmem působí také výsledky studie, kdy vyšetření biopsií madlí a slepého střeva pacientů operovaných ve věku 10 -50 let neprokázalo v nich přítomnost prionového proteinu.

Nebezpečí však nezmizelo. Stále jsou hlášeny nové případy u dospělých a během roku 1999 byly hlášeny 3 případy vCJD u osob mladších 16-ti let. Dva z nich zemřeli a patolog u obou potvrdil dg vCJD. Třetí splňuje kritéria možné vCJD. Je to děvče, jehož potíže začaly ve 12-ti letech. V době zákazu přidávání materiálu z uhynulých zvířat do krmiv jí byly pouhé tři roky.

Tři roky je krátká doba ke stanovení trendu výskytu nemoci s neznámou inkubační dobou. Plánuje se proto pokračování aktivní surveillance PINN nejméně po další dva roky. Stále nelze vyloučit narůstající počet případů vCJD mezi dětmi.

14 citací, kopie v archivu odd.epid. KHS Ostrava

Poznámky překladatele

- Anglie sice je zemí s největším počtem případů BSE, ale není už dávno jediným státem, kde se toto onemocnění zvířat (ale i vCJD lidí) vyskytuje. Mimo Velké Británie s více než 17.000 nemocných krav BSE (r.1993), hlásí další případy Francie, Irská republika, Severní Irsko, Švýcarsko a Omán. I jiné státy hlásí BSE u importovaných krav. K šíření BSE mohla přispět nekázeň a chamtivost farmářů, zaměstnanců jatek a kafilérií, importérů dobytka i masných výrobků, ale i výrobců medicínálních a biologických produktů z různých tkání hovězího dobytka. Roku 1994 bylo doporučeno neužívat séra, kosti a nervové tkáně od zvířat ze zemí s výskytem BSE. V březnu r. 2000 zjistila americká FDA, že doporučení není některými výrobci dodržováno. Zvlášť to platí o virových a bakteriálních vakcínách, k jejichž výrobě se užívá telecí sérum ze zemí s hlášeným výskytem BSE. Řada současných vakcín byla takto vyráběna a potrvá nejméně rok, než se do oběhu dostanou vakcíny vyráběné z jiných surovin. Zástupci dvou největších výrobců vakcín - SmithKline Beecham z Filadelfie a Aventis Pasteur, Swiftwater z Pasadeny popsali výrobní postupy vakcín a komisi FDA ujistili, že nebezpečí přenosu BSE je mimořádně malé. Odpůrci však tvrdí, že zcela bezpečné mohou být jen vakcíny vyrobené z materiálu nemajícího souvislost s BSE. Jistě záleží na zemi z níž materiál pochází a na zpracování materiálu. Odhaduje se, že nebezpečí dostat kontaminovanou dávku vakcíny je jedna na dvě miliardy aplikovaných dávek. Výhody plynoucí z očkování vysoce převyšují teoretické riziko z kontaminované vakcíny (dle JAMA, Vol.248,2000,č.10,s.1231-2).

Ještě jedna práce v souvislosti s vCJD je přinejmenším zajímavá. Britští statistici a epidemiologové hodnotili incidenci vCJD v UK (Andrews a spol.: Lancet, Vol.356,2000,č.9228, s.481- 482). Počet zemřelých s vCJD v UK stoupl ve 4. čtvrtletí 1988, ale v následujících čtvrtletích byl nižší. Ke zjištění trendu incidence proto analyzovali počty prokázaných a suspektních (živých či mrtvých) případů vCJD od roku 1994. Spočítali, že počet případů podle začátku potíží stoupl v době od 1994 -2000 o 23 % (p= 0,004) a počet úmrtí od r.1995 do r. 2000 stoupl o 33 % (p= 0,005). I když absolutní počet případů je v UK stále ještě nízký, tento vzestupný trend je znepokojující. Mezi prokázané případy řadí ty, které měly odpovídající

neuropatologický nález. Ke 30.6.2000 identifikovalo Středisko surveillance CJD celkem 75 případů vCJD, z nichž 69 již zemřelo.