

VAKINACIJA DJECE OBOLJELE OD NEUROLOŠKIH BOLESTI – ŠTA PEDIJATAR TREBA DA ZNA IMMUNIZATION OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISORDERS – WHAT PEDIATRICIAN MUST KNOW

Željka Rogač^{1,2}, Anja Đurović³


¹Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore

²Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

³Dom zdravlja Podgorica, Crna Gora

ORCID iD: Željka Rogač
 Anja Đurović

 <https://orcid.org/0000-0001-9514-9534>

 <https://orcid.org/0009-0004-7324-5858>

Sažetak **Uvod:** Svjedoci smo agresivnoj antivakcionalnoj retorici u javnosti. U svakodnevnoj pedijatrijskoj kliničkoj praksi su česte dileme vezane za vakcinaciju djece oboljele od neuroloških bolesti. Negativan ali i neodređen stav pedijatra po pitanju obavezne imunizacije doprinosi dodatnom zbunjivanju roditelja, a s druge strane, djeca bivaju izložena ozbiljnim infektivnim oboljenjima koja su se mogla prevenirati.

Cilj rada je formiranje jasnih i praktičnih smjernica vezanih za imunizaciju neurološki oboljele djece.

Metod: Napravljen je pregled radova, relevantnih vodiča i prikaza slučajeva iz kliničke prakse. Učinjena je podjela na neuromišićne, cerebrovaskularne i autoimune neurološke bolesti, cerebralnu paralizu kao poseban entitet, epilepsije, sa posebnim osvrtom na farmakorezistentne epilepsije i epileptičke encefalopatije, autizam. Potom su za svaku od pomenutih grupa bolesti navedene opšte i specifične kontraindikacije za imunizaciju koja se sprovodi u Crnoj Gori.

Rezultati: Najveći dio istraživanja utcaja imunizacije na neurološke bolesti je usmjeren na autizam, akutni poliradikuloneuritis, akutni demijelinizacijski encefalomijelitis i multiplu sklerozu. Uvidom u stručnu literaturu, po pitanju autizma i vakcinacije nije nađena uzročna posljedična veza. Za pojavu ili relaps navedenih autoimunih bolesti, češći okidač od vakcina su same infektivne bolesti, pa odlaganje pojedinih vakcina se predlaže ukoliko se bolest javila unutar šest sedmica od prethodne doze vakcine. Kod djece sa (progresivnim) epileptičkim encefalopatijama kontraindikovana je primjena vakcine protiv difterije, pertusisa i tetanusa do stabilizacije stanja. Dodatan oprez se preporučuje kod pacijenata sa epilepsijom u slučaju primjene polivalentne vakcine protiv morbila, rubeole, zaušaka i varicele.

Zaključak: Veoma mali broj neuroloških bolesti su kontraindikacija za imunizaciju. Jasan stav pedijatra o vakcinaciji je neophodan, jer jedino znanjem se možemo boriti protiv antivakcionalne propagande.

Ključne reči: imunizacija, neurologija, pedijatrija, smjernice

Summary **Introduction:** We can notice aggressive anti-vaccination rhetoric in the public. In everyday pediatric clinical practice, there are frequent dilemmas related to vaccination of children suffering from neurological diseases. The negative but also vague attitude of pediatricians regarding mandatory immunization contributes to additional confusion for parents, and on the other hand, children are exposed to serious infectious diseases that could have been prevented.

The aim of this work is to form clear and practical guidelines related to the immunization of neurologically ill children.

Method: A review of papers, relevant guides and case reports from clinical practice was performed. Neurological diseases are divided into neuromuscular, cerebrovascular and autoimmune neurological diseases, cerebral palsy as a separate unit, epilepsies, with a special focus on drug-resistant epilepsy and epileptic encephalopathies, as well as neurodevelopmental disorders, with an emphasis on delayed psychomotor development, hyperactivity, and attention disorders. Then, for each of the mentioned group, general and specific contraindications for mandatory and supplementary immunization, which is carried out in Montenegro, are listed.

Results: Most of the research on impact immunization on neurological diseases is focused on autism, acute polyradiculoneuritis, acute demyelinating encephalomyelitis and multiple sclerosis. After reviewing the academic literature, no cause-and-effect relationship was found regarding autism and vaccination. For the occurrence or relapse of the autoimmune diseases, the more common trigger than vaccines are the same infectious diseases, so the postponement of certain vaccines is suggested if the disease occurs within the sixth week of the previous dose of vaccine. In children with (progressive) epileptic encephalopathies, administration of the vaccine against diphtheria, pertussis and tetanus is contraindicated until the condition is stabilized. Additional caution is recommended in patients with epilepsy in case of administration of polyvalent vaccine against measles, rubella, mumps and varicella.

Conclusion: Very few neurological diseases are contraindications for immunization. A clear position of pediatricians on vaccination is necessary, because only with knowledge can we fight against anti-vaccination propaganda.

Keywords: immunization, neurology, pediatrics, guidelines

1. UVOD

Imunizacija predstavlja jednu od najefikasnijih preventivnih mjera u zaštiti dječjeg zdravlja. Međutim, kada su u pitanju djeca oboljela od neuroloških bolesti, u kliničkoj praksi su prisutne dileme imajući u vodu potencijalne rizike pogoršanja osnovne bolesti ili pojave neželjenih reakcija. Dileme su

naročito postojane kada su u pitanju epilepsija, cerebralna paraliza, neuromišićne bolesti, razvojne neuropatije i progresivne neurodegenerativne bolesti (1).

S druge strane, poznato je da su djeca sa neurološkim bolestima, pogotovo cerebralnom paralizom i neuromišićnim bolestima, značajno podložnija komplikacijama od respiratornih infekcija, koje su se mogle prevenirati određenim vak-

cinama (2). Redovna vakcinacija protiv pneumokoka, meningokoka i gripa je posebno važna za ovu populaciju jer smanjuje rizik od ozbiljnih infekcija koje mogu pogoršati neurološko stanje (3).

Ipak, svjedoci smo snažnoj antivakcinalnoj retorici u laičkoj ali i stručnoj javnosti. Uprkos što je veliki broj istraživača opovrglo uzročno-posljedičnu vezu između MMR vakcine i autizma, među roditeljima, a nekada i u kliničkoj praksi ljekara, i dalje je prisutna bojazan od adekvatne imunizacije djece koja kasne u razvoju govora (4).

Takođe, poznato je da neke neurološke bolesti i stanja, poput akutne inflamatorne poliradukloneuropatije, Guillain-Barré sindroma (GBS) i febrilnih napada, mogu biti uzrokovane vakcinama (5,6). Djeca sa progresivnim neurološkim bolestima, uključujući metaboličke encefalopatije i mitohondrijske poremećaje, mogu imati povećan rizik od febrilnih napada i regresije nakon vakcinacije, ali to ne znači da kompletna imunizacija treba biti kontraindikovana (2,3).

Imajući u vidu prethodno navedeno, cilj ovog rada bio je analizirati postojeće dokaze o vakcinaciji djece sa neurološkim bolestima, istaknuti ključne smjernice koje pedijatri trebaju slijediti i razjasniti moguće rizike i koristi od imunizacije u populaciji djece sa neurološkim bolestima.

Tabela 1. Program imunizacije u Crnoj Gori

Uzrast	Vakcine
Na rođenju	BCG
1 mjesec	
2 mjeseca	dTaP-IPV-Hib
3 mjeseca	PCV
4 mjeseca	DTaP-IPV-Hib-Hep B
5 mjeseca	PCV
6 mjeseci	dTaP-IPV-Hib
12 mjeseci	PCV
18 mjeseci	dTaP-IPV-Hib-Hep B
5-8 godina	dT-IPV-aP
9-14 godina	HPV
13-15 godina	dT-IPV
15-18 godina	HPV
17-19 godina	dT

***BCG vakcina protiv tuberkuloze; dTaP-IPV-Hib-Hep B difterija, tetanus, pertussis, polio, Haemophilus influenzae b (Hib) i hepatitis B; PCV vakcina protiv strept. pneumoniae; MMR morbili, zauške, rubeola; HPV humani papiloma virus

2. MATERIJAL I METODE

Napravljen je pregled radova, relevantnih vodiča i prikaza slučajeva iz kliničke prakse. Učinjena je podjela na neurološke bolesti: autizam, epilepsije, epileptične encefalopatije i farmakorezistentne epilepsije, neuromišićne i neuroimunološke bolesti, kao i neurokutane bolesti. Potom su za svaku od pomenutih grupa bolesti navedene opšte i specifične kontraindikacije za obaveznu i dopunsku imunizaciju koja se sprovodi u Crnoj Gori.

Rad se bazira na pregledu dostupne literature, uključujući relevantne kliničke smjernice Svjetske zdravstvene organizacije, Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti i preporuka nacionalnih imunizacionih programa. Analizirani su podaci iz naučnih radova objavljenih u medicinskim bazama podataka (PubMed, Medline), kao i istraživanja o vakcinaciji djece sa neurološkim oboljenjima.

3. REZULTATI

Predstavljen je program imunizacije u Crnoj Gori, aktuelan za 2024/2025. godinu (tabela 1).

Kod djece sa autizmom, neuromišićnim bolestima, cerebralnom paralizom, neurokutanim bolestima, nekomplikovanom epilepsijom, nema kontraindikacija za imunizaciju po planu i programu. U slučaju epileptične encefalopatije dozvoljene su sve vakcine iz osnovog programa imunizacije, osim protiv pertussis-a i MMR, pa se, imajući u vidu program aktuelan u Crnoj Gori, ne savjetuje primjena petovalentne dTaP-IPV-Hib vakcine, pa je stoga potrebno primijeniti zasebnu vakcinaciju neživim vakcinama. Izuzetak se može napraviti po procjeni neuropedijatra, ukoliko je rizik za oboljevanje veliki (boravak u kolektivu, braća, sestre). Isto važi u slučaju epilepsija, ukoliko je nakon prošle doze MMR ili vakcine protiv pertussis-a, u roku od 7–14 dana slijedio epileptični napad, odnosno ukoliko se smatra da su napadi provocirani vakcinama. U slučaju akutnih neuroimunoloških bolesti GBS ili autoimunog encefalitisa, imunizaciju treba odložiti jedan mjesec nakon kortikosteroidne terapije, odnosno tri mjeseca nakon terapije imunoglobulinima, kao i slučajevima kad se pretpostavlja da je prethodna doza vakcine proizrokovala bolest. U slučaju tuberozne skleroze, ako se planira terapija mTOR-inhibitorima, imunizaciju treba obaviti prije započinjanja liječenja. U slučaju neuromišićnih bolesti i cerebralne paralize, preporučuje se dopunska imunizacija protiv varicella/influenza/rota/respiratornog sincicijalnog virusa.

U tabeli 2. predstavljen je sumirani osvrt na imunizaciju kod specifičnih neuroloških bolesti.

Tabela 2. Imunizacija kod pacijenata sa neurološkim bolestima

	Autizam	Epilepsije	Epileptične encefalopatije	Neuromišićne bolesti	Akutne neuroimunološke bolesti	Cerebralna paraliza	Neurokutane bolesti
DA/NE	DA	DA	Ne protiv pertussis-a, MMR, varicella-e	DA	DA	DA	DA
Izuzeci		Nakon prethodne doze napad unutar 7-14 dana	Ukoliko je rizik od oboljevanja veliki		Ako su GBS ili autoimuni encefalitis slijedili 6 nedjelja nakon prethodne doze		
***			Mogu DT, IPV, HiB	RSV, Influenza, Varicella, Rota	Odložiti 1 mjesec nakon KS th, 3 mjeseca nakon IVIG	RSV, Influenza, Varicella, Rota	Imunizaciju obaviti prije th mTOR inhibitorina

4. DISKUSIJA

Imunizacija djece sa neurološkim bolestima predstavlja izazov, ali dostupni dokazi ukazuju na to da su koristi daleko veće od rizika.

Najveći dio istraživanja uticaja imunizacije na neurološke bolesti je usmjeren na autizam, akutni poliradikuloneuritis, akutni demijelinizacijski encefalomijelitis i multiplu sklerozu. Uvidom u stručnu literaturu, po pitanju autizma i vakcinacije nije nađena uzročno posljedična veza, pa djeca sa autizmom neopravdano ostaju uskraćena za adekvatnu imunizaciju (7).

Takođe, nedavno je multicentrična studija u Turskoj pokazala da djeca sa cerebralnom paralizom ostaju uskraćena za adekvatnu imunizaciju, u 30% slučajeva kada je u pitanju MMR vakcina (skr. measles, mumps, rubella), u čak 50% slučajeva DtaP-IPV-HiB (skr. difterija, tetanus, pertusis, polio, Haemophilus influenzae tip b) i antipneumokoknom vakcinom, i to u značajnoj mjeri češće pacijenti sa izraženijim motornim deficitima. Takođe, samo 15% djece je imunizovano protiv sezonskih bolesti, poput gripne (8).

Yeşilmen i saradnici su pokazali da kod pacijenata sa spinalnom mišičnom atrofijom (SMA) tip 1 je imunizacija vakcinama protiv hepatitisa B, DtaP-IPV-HiB, OPV, i MMR je značajno ređa nego kod djece sa SMA tip 2 i 3. Imunizacija gripom je obavljena kod samo petine pacijenata, a kod njih 40% čak nije ni predložena od strane ordinirajućeg ljekara (9). Našim sumiranim prikazom, predstavili smo u stručnim vodičima saglasan stav da djeca sa cerebralnom paralizom ali i neuromišičnim bolestima, nemaju kontraindikacija za imunizaciju po obaveznom programu, a čak se savjetuje i dopunska vakcinacija protiv rota virusa - daje se u mlađem odojačkom uzrastu, RSV, gripne i varicella-e (10).

Povišena tjelesna temperatura je poznata nuspojava vakcinacije, koja je često povezana sa febrilnim napadima. Ipak, febrilni napadi izazvani vakcinom se javljaju znatno ređe nego kod infektivnih uzročnika, iako relativno, imaju istu kliničku sliku. Takođe, najčešće se ne povezuju sa komplikacijama u daljem toku bolesti ili teškim neurološkim oboljenjima (11).

Prednosti vakcinacije i dalje uveliko nadmašuju njene neželjene efekte, pa tako, 2010. godine prijavljeno je ukupno 27550 slučajeva pertusisa i 27 smrtnih slučajeva povezanih sa pertusisom. Rizik od encefalopatije usled pertusisa se procjenjuje na između 1 od 1200-12000 oboljelih, što je više od bilo kog procjenjenog rizika od DTP vakcinacije. Ipak, zabrinutost zbog neželjenih efekata vakcinacije rezultirala je nižim stopama imunizacije, a samim tim i većim rizikom od potencijalnih pandemija (12).

Takođe, nema dokaza da vakcine izazivaju epilepsiju kod zdrave djece. Vakcine ne izazivaju epileptičku encefalopatiju, ali mogu biti nespecifični okidači za epileptične napade u slučaju strukturnih ili genetskih etioloških uzročnika. Prvi napad kod djece sa Sy Drave može se javiti ranije kod vakcinisanih u odnosu na nevakcinisane pacijente, ali je razvojni ishod sličan u obje grupe. Takođe, i djecu sa ličnom ili porodičnom anamnezom pozitivnom na febrilne napade treba kompletno imunizovati. Ipak, imunizaciju treba odložiti u slučaju akutne faze bolesti kada su u pitanju tzv. žive vakcine. U tom slučaju, npr. preporučuje se acelularni pertusis DtaP (difterija-tetanus-pertusis) (11,12).

Poznati rizici od infektivnih bolesti spriječenih imunizacijom su dobro poznati. MMR vakcinu treba primijeniti u dobi od 12-15 meseci. Rutinski profilaktički antipiretici nisu indiko-

vani, jer nema dokaza o smanjenom riziku od febrilnih napada. Profilaktičke mjere (preventivni antipiretici) preporučuju se kod djece sa Sy Drave zbog povećanog rizika od produženih konvulzija sa povišenom temperaturom (12).

Neke vakcine imaju mali rizik od GBS, rijetkog autoimunog poremećaja koji karakteriše paraliza ako se ne liječi. Smernice Savjetodavnog komiteta za praksu imunizacije (ACIP) ne smatraju GBS razlogom za predostrožnost za buduće vakcine osim ako se GBS ne razvije u roku od šest nedelja nakon vakcine koja sadrži tetanus-toksoid ili vakcine protiv gripa (10). Takođe, velika studija nije našli nikakvu povezanost između transverzalnog mijelitisa i prethodne imunizacije. Postojala je moguća povezanost akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM) sa dTaP vakcinom, ali stepen rizika nije bio veći od od 1,16 slučajeva ADEM-a na milion primjenjenih vakcina (13).

5. ZAKLJUČAK

Za većinu neuroloških bolesti (autizam, cerebralna paraliza, neuromišične, neurodegenerativne bolesti, epilepsije) nema kontraindikacija za adekvatnu imunizaciju. Za pojavu ili relaps autoimunih neuroloških bolesti, češći okidač od vakcina su same infektivne bolesti, pa odlaganje pojedinih vakcinaca se predlaže ukoliko se bolest javila unutar šest sedmica od prethodne doze vakcine. Kod djece sa (progresivnim) epileptičkim encefalopatijama kontraindikovana je primjena vakcine protiv difterije, pertusisa i tetanusa do stabilizacije stanja. Dodatan oprez se preporučuje kod pacijenata sa epilepsijom u slučaju primjene polivalentne vakcine protiv morbila, rubeole, zaušaka i varicelle.

Individualni pristup, informisanje roditelja i pažljivo praćenje nakon vakcinacije mogu značajno smanjiti rizike i povećati zaštitu djece sa neurološkim oboljenjima.

Literatura

1. Filia A, Bella A, D'Ancona F, Fabiani M, Giambi C, Rizzo C, et al. Childhood vaccinations: knowledge, attitudes and practices of paediatricians and factors associated with their confidence in addressing parental concerns, Italy, 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(6):1800275. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1800275. PMID: 30755294.
2. Dinleyici M, Carman KB, Kilic O, Laciner Gurlevik S, Yazar C, Dinleyici EC. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1970-1976. doi: 10.1080/21645515.2018.1460986. PMID: 29624477.
3. Proesmans M. Respiratory illness in children with disability: a serious problem? *Breathe (Sheff).* 2016;12(4):e97-e103. doi: 10.1183/20734735.017416. PMID: 28210329.
4. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 16;170(8):513-520. doi: 10.7326/M18-2101. PMID: 30831578.
5. Eiffert SR, Stürmer T, Thorpe CT, Traub R, Raman SR, Pate V, et al. Vaccine patterns among patients diagnosed with Guillain-Barré Syndrome and matched counterparts in a Medicare supplemental population, 2000-2020. *Vaccine.* 2023;41(39):5763-5768. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.014. PMID: 37573203.
6. Li X, Lin Y, Yao G, Wang Y. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(1):59-65. doi: 10.2174/1570159X15666170726115639. PMID: 28745219.
7. Davidson M. Vaccination as a cause of autism-myths and controversies. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(4):403-407. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.4/mdavidson. PMID: 29398935.
8. Bozkaya-Yilmaz S, Karadag-Oncel E, Olgac-Dundar N, Gencpinar P, Sarioglu B, Arican P, et al. Evaluation of immunization status in patients with cerebral palsy: a multicenter CP-VACC study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):383-391. doi: 10.1007/s00431-021-04219-4. PMID: 34355277.

9. Yeşilmen MC, Günay Ç, Sarkaya Uzan G, Özsoy Ö, Hiz Kurul S, Yiş U. Immunization status of patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen therapy. *Arch Pediatr.* 2023;30(5):291-296. doi: 10.1016/j.arcped.2023.03.006. PMID: 37147157.
10. Liba Z, Kraus J, Necas T, Necas J, Klugar M, Krsek P. Movement disorders, cerebral palsy and vaccination. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;36:143-150. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.12.006. PMID: 34979476.
11. Craiu D, Reher Primec Z, Lagae L, Vigevano F, Trinkka E, Specchio N, ET AL. Vaccination and childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;36:57-68. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.11.014. PMID: 34922162.
12. Verbeek NE, van der Maas NA, Sonsma AC, Ippel E, Vermeer-de Bondt PE, Hagebeuk E, et al. Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome. *Neurology.* 2015;85(7):596-603. doi: 10.1212/WNL.0000000000001855. PMID: 26203087.
13. Baxter R, Lewis E, Goddard K, Fireman B, Bakshi N, DeStefano F, et al. Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1456-1462. doi: 10.1093/cid/ciw607. PMID: 27585798.