

Gripa și schizofrenia

FLU AND SCHIZOPHRENIA

Viorel Alexandrescu¹, Alexandra Vlad²

¹Institutul „Cantacuzino”, București

²Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București

INTRODUCERE

Schizofrenia este o boală cunoscută încă din Antichitate, dar, în ciuda dezvoltării fără precedent a medicinei, cauzele ei rămân încă enigmatice.

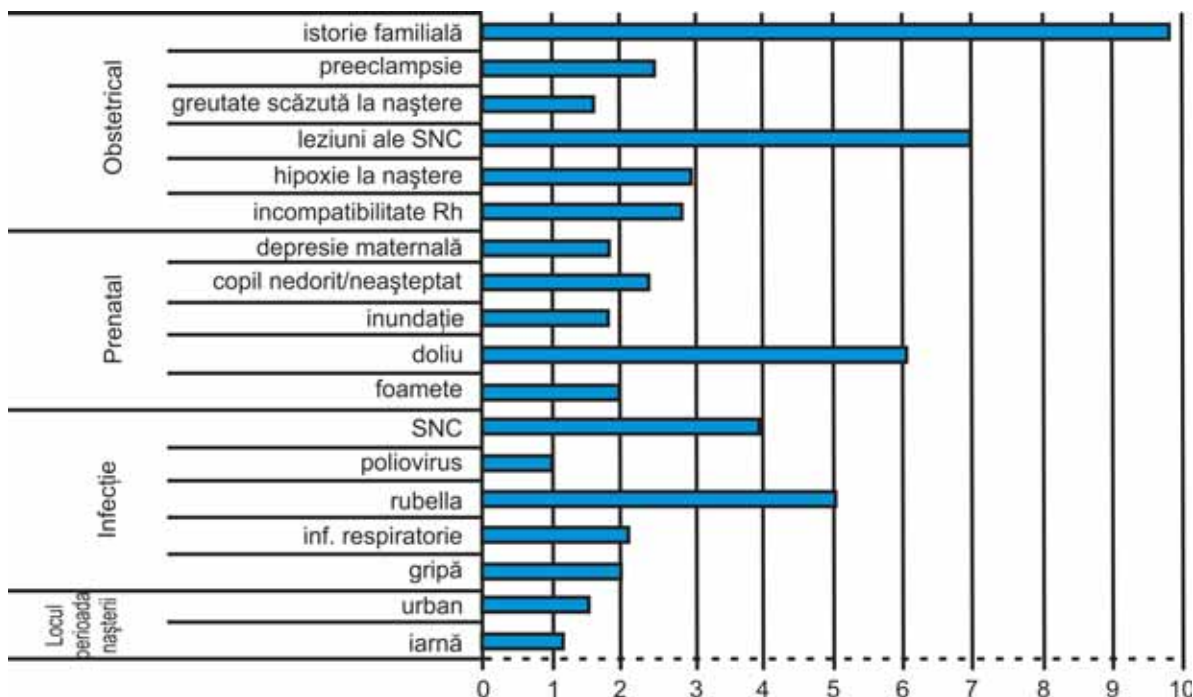
Se cunosc foarte bine manifestările clinice și s-au realizat abordări terapeutice eficiente pentru unele forme, dar până în prezent sunt în dispută două etiologii: boala organică cerebrală și psihoza funcțională.

În timp s-au identificat mai mulți factori de risc care separat nu pot declanșa boala, ci doar prin asociere.

FACTORI DE RISC

- 1. Locul și perioada nașterii:** urban/iarna
- 2. Infecții în timpul sarcinii:** gripă, probleme respiratorii, rubeolă, infecții cu polivirus sau ale SNC
- 3. Prenatali:** foamete, inundații, copil nedorit/neașteptat, depresie maternă, suferință maternă (ex: doliu etc.)
- 4. Obstetricali:** incompatibilitate de Rh, hipoxie, greutate scăzută la naștere, preeclampsie, deteriorare SNC
- 5. Istorie familială:** +/- aberații genetice

Factori de risc și ODDS-RATIO (raportul șanselor)



Sursa diagramei = Sullivan; 2005. *PLoS Medicine*, 2. pp.0614-0618

Interpretare (proporția de creștere a riscului)

Adresa de corespondență:

Viorel Alexandrescu, Institutul „Cantacuzino”, București

E-mail: roinfluenza@cantacuzino.ro

- Media creșterii relative a riscului de schizofrenie este 1
- OR (odds ratio) = 1, expunerea nu afectează rezultatul
- OR (odds ratio) > 1, expunerea este asociată cu efecte mai mari asupra rezultatelor
- OR (odds ratio) < 1, expunerea nu afectează rezultatele
- Un copil născut în lunile de iarnă (ianuarie-martie/aprilie în emisfera nordică) are un risc de schizofrenie cu 10% mai mare decât media de 1
- O persoană născută în mediul urban are un risc cu 50% mai mare de a dezvolta schizofrenia
- Un copil născut de o mamă care a avut rubeolă are o creștere a riscului de schizofrenie cu 500%
- În cazul istoricului familial, rata de creștere a riscului este dificil de estimat, depinzând de factori genetici, nivelul de interrelație cu un membru care avut schizofrenie și de existența altor tulburări cerebrale în familie

SCHIZOFRENIA – CARACTERISTICI

- Boala vârstei tinere (15-30 de ani)
- Afectează ambele sexe, însă debutul este mai precoce la bărbați decât la femei
- La bărbați formele sunt mai grave
- Frecvența schizofreniei este 0,5-1%, cu o rată a incidenței anuale de cca 0,05%.
- Probabilitatea de îmbolnăvire în populația generală: 1%
- În familiile cu bolnavi de schizofrenie există o probabilitate mai mare de îmbolnăvire
- La geminii univitelini, rata concordanței este de 50%.

INFECȚIILE ÎN TIMPUL SARCINII ȘI SCHIZOFRENIA

Factorii de risc pentru schizofrenie sunt documentați de multe decenii.

În 1988, Mednick și colab. (Finlanda) au publicat un studiu care evidențiază un risc crescut de schizofrenie la persoanele care au fost „fetuși” în cursul pandemiei de gripă din 1957.

Un alt studiu efectuat în 2008 în Danemarca, studiu cu o bază de date mai amplă (registru longitudinal național al dosarelor medicale), a confirmat din nou riscul crescut de schizofrenie asociat cu gripa mamei în timpul sarcinii.

În decursul celor 20 de ani, peste 25 de studii epidemiologice au analizat această problemă, folosind diverse surse de informație referitoare la infecție,

variind de la simpla corelație cu datele cunoscute ale epidemiilor la amintirile mamelor, înregistrările spitalelor și înregistrările din registrul național referitoare la apariția documentată a gripei.

Aproape o jumătate din ele au reprodus constatarea, iar cealaltă jumătate nu. Aceste eșecuri ale reproducerii ar putea duce la o informație inexactă referitoare la rolul infecțiilor sau al altor factori sau ar putea reprezenta rezultate adevărate ale asocierii dintre gripa maternă și schizofrenie în unele populații.

Ratele crescute ale diagnosticului pentru tulburările majore afective au fost, de asemenea, raportate ca urmare a expunerii la o gripă epidemică în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, ceea ce indică faptul că efectele ar putea să nu fie specifice pentru schizofrenie.

În afară de gripă, o mare varietate de alte infecții materne în timpul sarcinii au fost asociate cu risc crescut de schizofrenie. Acestea includ infecții virale (rubeola, rujeola, varicela-zoster, polio), bronhopneumonia maternă (majoritar bacteriană), dar și infecțiile materne cu paraziți (toxoplasmoză), infecțiile genitale și ale sistemului reproducător.

Studiile referitoare la rubeolă au arătat că mai mult de 20% dintre subiecții expuși la virus (confirmare serologică) în primul trimestru de sarcină au dezvoltat schizofrenia la vârsta adultă.

Observațiile prezentate mai sus susțin ipoteza că infecțiile materne cu diferiți agenți ar putea crește potențial riscul pentru schizofrenie și că există factori comuni ai acestor infecții responsabili de acest efect.

În ultimii ani, unele laboratoare au încercat să confirme infecția maternă prin analiza anticorpilor pentru infecțiile virale în serul matern, care a fost stocat pe o durată de 30-40 de ani, până când copiii au crescut și au dezvoltat schizofrenie. Aceste studii sunt dificile din cauza limitelor mărimii eșantionului și a disponibilității de stocare a serurilor, dar și a stabilității probelor.

Brown și colab. au găsit o asociere între spectrul tulburărilor din schizofrenie și gripa mamei în timpul primului trimestru de sarcină, care a pierdut semnificația statistică ($p = 0,08$) și în prima jumătate a sarcinii, care, de asemenea, a pierdut semnificația statistică ($p = 0,052$).

Primele studii epidemiologice au implicat gripa ca factor de risc în cel de-al doilea trimestru de sarcină, pe când studiile efectuate de Brown cu seruri materne

arhivate au implicat gripa în primul trimestru și până la jumătatea sarcinii.

Dacă asocierea dintre gripă și schizofrenie se confirmă și în alte studii, atunci gripa, care este o boală extrem de răspândită și afectează mase mari de oameni (inclusiv gravide) în epidemiile anuale, ar putea fi un factor de risc important în apariția schizofreniei.

Alte studii serologice au găsit titruri crescute de anticorpi anti Herpes virus tip 2 la sfârșitul sarcinii asociați cu o incidență crescută a psihozelor la copiii născuți din mame cu infecție herpetică în timpul sarcinii, dar Brown și colab. au infirmat această asociere.

Efectele acestor asocieri între infecții și schizofrenie sunt comparabile cu magnitudinea polimorfismelor genetice legate de schizofrenie.

Cu excepția studiilor gripei, cele mai multe studii epidemiologice care implicau infecții prenatale cu diverși agenți au fost raportate doar de grupuri singure, fără a fi reproduse de către alți cercetători.

Controlul factorilor de confuzie (Sorensen și colab.) a arătat că expunerea maternă la analgezice (ASA și alte medicamente antiinflamatorii, codeina și uneori morfina) în al doilea trimestru de sarcină este asociată cu o creștere a riscului de schizofrenie.

Dacă infecția maternă este un factor de risc, atunci studiile epidemiologice nu definesc în mod clar perioada de vulnerabilitate principală.

Atât în primul, cât și în cel de-al doilea trimestru, sarcina este afectată de infecții.

Din anul 2000 apar mai multe studii pe animale gestante pentru evidențierea efectelor infecțiilor asupra dezvoltării creierului care să susțină riscul de schizofrenie. S-au folosit virusuri gripale „vii”, ARN-uri virale și endotoxină bacteriană.

Într-un număr mare de studii la rozătoare s-a demonstrat că infecția mamei în timpul sarcinii poate produce modificări la nivelul SNC, cu afectarea structurii, funcțiilor și comportamentului descendenților.

Aceste schimbări pot fi relevante pentru schizofrenie, cum ar fi deficite în: inhibarea reflexului de tresărire, inhibarea latentă, memorie și interacțiunea socială, precum și creșterea amfetaminei și a locomoției induse de MK-801, modificări la nivelul SNC ale dopaminei și tirozin-hidroxilazei, moarte celulară, atrofiere celulară sau volum redus al hipocampului.

În concluzie, aceste studii susțin opinia că infecțiile materne pot altera dezvoltarea creierului în mai multe feluri, dar fiecare laborator lucrează/a lucrat cu diferite specii (șoarece, șobolan etc.), doze diferite și agenți infecțioși diferiți (virus, ac. nucleic, endotoxina bacteriană) și au evidențiat anumite efecte la descendenți.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE INFECȚIILOR MATERNE ASUPRA CREIERULUI FETAL

1. Virusul viu poate acționa direct și afectează creierul fetal. Un singur experiment susține acest mecanism efectuat pe șoarecele gestant prin inocularea intranasală a virusului gripal.

2. Mediatorii chimici ai infecției pot facilita modificări în dezvoltarea creierului. În timpul infecțiilor materne, mediatorii chimici ai inflamației, în special citokinele, interleukina-1 β (IL-1 β), IL6 și factorul de necroză tumorală- α sunt crescute în sângele matern și în placentă.

Nu este încă clar dacă acestea sunt crescute în mod obișnuit în creierul fetal după infecția maternă.

Citokinele ar putea afecta dezvoltarea creierului fetal, prin compromiterea funcției placentare sau prin efecte mediate de leziunile mamei.

3. Febra ca urmare a eliminării crescute de citokine materne poate afecta neurodezvoltarea fetală.

Cercetările de fiziologie care au studiat creșterea temperaturii corpului mamei în timpul sarcinii au arătat că, la rozătoarele gestante, expunerea scurtă de la temperaturi de 40° C până la temperaturi de 43° C poate duce la resorbție fetală și anomalii ale SNC.

Khan și Brown au arătat că menținerea femelelor gestante de șobolan la 42° C timp de 45 de minute în ziua a 17-a de gestație produce apoptoza cerebrală în cortexul cerebral al fetușilor.

Unii specialiști consideră că se pot produce efecte similare și în situația actuală, când încălzirea globală determină creșteri spectaculoase ale temperaturii.

4. Există supoziția că anticorpii împotriva agenților infecțioși pot cross-reacționa și leza structurile creierului fetal, dar nu există încă o dovadă care să arate că un mecanism autoimun se produce în schizofrenie.

Un exemplu ar putea fi în favoarea mecanismului autoimun, și anume observația că infecțiile gâtului cu streptococ β hemolitic de grup A ar putea cross-reacționa cu ganglionii bazali, provocând sindromul Tourette (ticuri motorii + un tic vocal) sau tulburarea obsesiv-compulsivă.

5. Medicamentele cum ar fi analgezicele și unele medicamente antiinflamatorii luate pentru o infecție în timpul sarcinii ar putea afecta dezvoltarea fetală.

DISCUȚII ULTERIOARE

- Dacă infecția maternă este un factor clar de risc pentru schizofrenie, atunci apar mai multe aspecte în prevenție.
- Dacă gripa este un factor important în creșterea riscului de schizofrenie la descendenți, atunci vaccinarea antigripală are o țintă clară de acoperire vaccinală înaltă la gravide.
- Trebuie precizate ce alte infecții materne cu risc pot fi prevenite prin vaccinare.
- Dacă se pot folosi antiinflamatorii/antipiretice în infecțiile materne și care.
- Scăderea febrei este suficientă sau trebuie inhibată creșterea și eliminarea de citokine în infecțiile materne prin alte măsuri terapeutice?

ASPECTE PARTICULARE ALE ASOCIERII GRIPEI CU SCHIZOFRENIA

Un studiu efectuat de Lauren Ellman a arătat că riscul de schizofrenie crește 1,5-7 ori la copiii născuți de mame care au suferit de gripă. Expunerea la gripă în timpul nașterii determină creșterea producției de proteine imune care provoacă modificări cerebrale la fetoși. Studiul a fost efectuat pe probe de sânge recoltate și arhivate între anii la 1950-1960 de la 12.000 de femei gravide, în fiecare trimestru de sarcină. Femeile și descendenții lor au fost urmăriți, așa că descendenții care au dezvoltat schizofrenie au fost ușor identificați.

Studiul a arătat o corelație directă între modificările cerebrale structurale la descendenții diagnosticați cu schizofrenie și creșterea nivelurilor interleukinei – 8(IL-8), citokina proinflamatorie activă în răspunsul împotriva infecției în timpul sarcinii. Anomaliile creierului găsite au fost similare cu cele observate în mod constant în schizofrenie.

Studiile recente au arătat creșteri semnificative ale riscului de schizofrenie de peste 700% la copiii născuți de mame care au suferit de gripă în timpul sarcinii. Creșterea riscului de cca 700% este observată atunci când gripa a afectat mama în primul trimestru de sarcină, în timp ce gripa mamei în al treilea trimestru a dus la o creștere a riscului de 300%.

Deși marea majoritatea a studiilor care au analizat asocierea riscului de schizofrenie cu gripa maternă au fost efectuate în epidemiile de gripă anuale, există și studii care au investigat relația gripă-schizofrenie în

pandemiile istorice (1918, 1957, 1968), dar și în pandemia recentă din 2009.

Efectele sunt mai dramatice în aceste evenimente prin numărul mare de îmbolnăviri, complicații și decese, perioada lungă de evoluție (în medie de un an și implicit o perioadă de expunere a populației mai mare), dar și prin intervenția altor factori (economici, psihici, asistență medicală perturbată etc). Aceste efecte nu au ocolit femeile gravide și cu siguranță au influențat riscul de schizofrenie.

Ratele de impact ale pandemiei de gripă vs gripa sezonieră

Rate de impact	Pandemiile istorice	Gripa sezonieră	Pandemia – 2009
Rata de atac*	15-50% (1918)	1-10%	11-14%
Rata de complicații**	10-15%	3-7%	5-8% (Mexic)
Rata de fatalitate***	0,1->2% (1918)	0,01-0,05%	0,05%
Rata de reproducere a cazurilor**** (Ro)	1/3 (primul val) ½ (valul 2) 1/1 (valul 3)	½ - 1/1	½ (primul val) 1/1 (valul 2)

**Numărul de complicații din cazurile simptomatice/populație
 ***Numărul de decese din cazurile simptomatice/populație
 ****Numărul de cazuri secundare de la un caz index

Excesul de mortalitate în pandemie vs gripa sezonieră (grupe de vârstă, gravide, boli cronice asociate)

Categorie	Pandemiile istorice	Gripa sezonieră	Pandemia – 2009
Grupa de vârstă	15-45 de ani	< 5 ani - > 65 ani	20-59 ani
Gravide	23-53%	3-7%	5-8% (SUA)
Boli cronice asociate	47%	0,01-0,05%	64% (SUA) 46% (Mexic)
Persoane sănătoase	53%	½ - 1/1	54% (Mexic) 36% (SUA)

Rate de impact ale gripei la gravide în gripa sezonieră vs pandemie

Eveniment	Număr gravide	Rata de morbiditate/ număr cazuri	Rata de complicații/ număr cazuri	Rata de mortalitate/număr cazuri
Epidemie anuală	208.000.000	5% (10.400.000)	13,85% (2.163.200)	11% (94.545)
Pandemie	208.000.000	15% (31.200.000)	20% (6.240.000)	10% (624.000)

PREVENȚIA EFECTELOR GRIPEI LA GRAVIDE ȘI FĂȚ

Gripa și mai ales manifestările ei epidemice și pandemice au efecte deosebite asupra sarcinii.

Pe lângă îmbolnăvire, complicație și deces, se înregistrează la gravide: avort, naștere prematură, naștere cu făt mort, greutate la naștere mai mică a nou-născutului, iar la acestea se poate adăuga și creșterea riscului de schizofrenie la copiii și adolescenții născuți de mame cu gripă în timpul sarcinii.

Vaccinarea antigripală este în prezent acceptată greu de gravide și din păcate de către unii practicieni, în special obstetricieni, care din necunoaștere sau percepție greșită a efectelor vaccinului gripal asupra sarcinii, nu promovează această imunizare.

Vaccinul gripal inactivat, ca și alte vaccinuri inactivate (tetanic) nu au efecte nocive asupra sarcinii și în niciun caz nu afectează produsul de concepție.

Vaccinarea antigripală se poate face după noile recomandări ale OMS, CDC-Atlanta și ECDC în toate trimestrele sarcinii.

Vaccinarea antigripală apără atât mama, cât și produsul de concepție de gripă și complicațiile ei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Boksa P.** Maternal infection during pregnancy and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* v33 (3) 2008 May PMC 2441883
2. **Brown A.S.** Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Oxford Journals Medicine&Health Schizophrenia Bulletin* Volume 32 , Issue 2, p. 200- 202
3. **Warner J.** Risk of Schizophrenia Rises With Flu Exposure in First Trimester, Study Suggests. Schizophrenia Health Center; WebMD Health News aug, 2, 2004
4. **Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., Bresnahan M., Babulas V.P., Susser E.S.** Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia *JAMA Psychiatry* august 1, 2004 Vol. 61, No. 8
5. **Moreno J.L., Kurita M., Holloway T., Lopez J., Cadagan R., Martínez-Sobrido L., García-Sastre A., Gonzalez-Maeso J.** Maternal Influenza Viral Infection Causes Schizophrenia-Like Alterations of 5-HT_{2A} and mGlu₂ Receptors in the Adult Offspring. Departments of Psychiatry, Neurology, Microbiology, Medicine, Friedman Brain Institute, a Global Health and Emerging Pathogens Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029; *The Journal of Neuroscience*, February 2, 2011, 31(5):1863-1872, 1863