

INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Hana Roháčová

Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

Článek je věnován problematice meningokokových onemocnění se zaměřením na invazivní průběhy – meningokokovou meningitidu a sepsi. Pozornost je věnována epidemiologické situaci v České republice, způsobu přenosu onemocnění, léčbě a možné prevenci. V závěru je uvedena kazuistika mladého muže s meningokokovou sepsí, která zanechala trvalé následky.

Úvod

Invazivní meningokoková onemocnění patří mezi nejdramatičtější a nejrychleji probíhající onemocnění infekčního původu. Vzhledem k tomu, že počet hlášených případů se pohybuje kolem stovky ročně, mohlo by se zdát, že jsou v problematice infekčních nemocí jen okrajovým problémem. Opak je však pravdou. Úmrtnost na ně se stále pohybuje mezi 10 až 20 %, a protože postihují převážně mladé osoby, jde vždy o mimořádně závažnou situaci. I když v terapii byly učiněny značné pokroky, stále je řada nemocných, u kterých se i přes rychlou a adekvátní léčbu, nepodaří zvrátit nepříznivý průběh choroby, takže dojde k úmrtí nebo onemocnění zanechá trvalé následky.

Charakteristika

Invazivní meningokokové infekce jsou rychle probíhající onemocnění s projevy systémové zánětlivé odpovědi organismu. Probíhají jako purulentní meningitida nebo meningokoková sepsi. Jiné formy onemocnění jako meningokoková artritida či perikarditida jsou daleko vzácnější.

Etiologie

Vyvolavatelem onemocnění je gram negativní diplokok *Neisseria meningitidis*, který se vyskytuje ve 13 antigenních typech. Za většinu onemocnění jsou odpovědné typy B, C, A, W 135, Y.

Epidemiologie

Invazivním meningokokovým onemocněním se začala věnovat zvýšená pozornost v roce 1993, kdy se na území České republiky objevil nový typ *N. meningitidis* C:2:a: P 1.2, P 1.5, jež vedl k těžkým průběhům onemocnění s vyšší smrtností (1). Podobně i typ B, který od roku 2000 v České republice prevaluje, může vést k rozvoji invazivního meningokokového onemocnění. Počet hlášených onemocnění se pohybuje v desítkách resp. stovkách ročně. Nejvyšší výskyt byl zaznamenán v roce 1995 (222 onemocnění). Od tohoto roku došlo

k postupnému poklesu až na 68 onemocnění v roce 2000. Od té doby počet hlášených onemocnění opět stoupá. V roce 2002 bylo zaznamenáno 109 onemocnění (2).

Onemocnění se přenáší vzdušnou cestou. Inkubační doba se pohybuje mezi 1–8 dny. Postiženy mohou být osoby ve kterémkoliv věku, ale vyšší incidence je zaznamenávána u malých dětí mezi 2–6 lety a především ve skupině adolescentů. V populaci je ve výtěru

nosohltanu nalézána *N. meningitidis* asi u 10 % osob (3).

Klinický obraz

Onemocnění začíná většinou náhle v průběhu několika hodin. V anamnéze bývá často větší zátěž (probdělá noc, diskotéka, fyzická zátěž apod.) U některých nemocných zjišťujeme v předchorobí 1–2 dny trvající únavnost, chřipkovité příznaky, někdy průjem. Při menin-

gokokové meningitidě se objeví bolesti hlavy, zvracení, kvantitativní či kvalitativní porucha vědomí, která se rychle prohlubuje. Stejně jako při meningokokové sepsi se na kůži brzy objeví petechie, sufuze (podobné, i když většinou mírnější projevy se mohou vzácněji objevit při infekci hemofily, stafylokoky, pneumokoky). Při oběhovém selhávání je zaznamenána i cyanóza při vasokonstrikci. U meningokokové sepse chybí rychle nastupující porucha vědomí, ale prognóza při sepsi je ještě závažnější než u meningitidy. Úmrtnost u meningokokové meningitidy dosahuje 1–3 %, pokud dojde ke kombinaci se sepsi, je vyšší. Průměrně se úmrtnost na meningokoková onemocnění pohybuje kolem 10 %. U sepsí spojených se šokovým stavem dosahuje 25–50 % (4). Při perakutním průběhu spojeném s krvácením do nadledvin (Waterhouse-Friedrichsenův syndrom) dochází k úmrtí vždy.

Laboratorní nálezy a diagnostika

Jsou nalézány vysoké hodnoty zánětlivých parametrů – sedimentace, C reaktivního proteinu, v krevním obraze je leukocytóza s posunem doleva. Jejich alespoň v počátku normální nebo lehce zvýšené hodnoty nevylučují onemocnění. S rozvojem diseminované intravaskulární koagulace (DIC) se objeví prodloužené hemokoagulační časy, trombocytopenie, pokles antitrombinu III a další. Při meningokokové meningitidě je v mozkomíšním moku nález odpovídající purulentní meningitidě. Naléhavé podezření na meningokokové onemocnění je vysloveno většinou už při klinickém vyšetření. Podpořeno je laboratorními nálezy, které jsou uvedeny výše, a nálezem vyvolávající bakterie v hemokultuře či mozkomíšním moku. Lumbální punkce je však kontraindikována u nemocných s edémem mozku, u kterých by mohlo dojít k mozkovému kónusu. Nekultivační metodou je provedení latexové aglutinační zkoušky z likvoru u lůžka, která prokáže přítomný antigen. V mikroskopickém nátěru jsou zachyceny gramnegativní diplokoky. Dalším vyšetřením je kultivace z likvoru. Moderní metody založené na nálezů genetického materiálu (PCR) umožňují i průkaz tímto způsobem.

Léčba

Základem terapie jsou antibiotika. V České republice je zatím zachována citlivost meningokoků na penicilin, čili v léčbě je možné použít krystalický penicilin, dále cefalosporiny 3. generace (cefotaxim, ceftriaxon), při přecitlivělosti na obě skupiny jiné antibiotikum s průnikem do likvoru např. meropenem. Včasnost zavedení antibiotické léčby hraje důležitou roli v průběhu onemocnění. Nicméně meningokok je schopen velmi časně uvolnit značné

množství endotoxinu, který vede k rozvoji septického šoku, který často limituje přežití nemocného. Léčba dále zahrnuje zavedení antiedémové léčby při meningitidě, stabilizaci oběhu, komplexní terapii DIC, korekci vnitřního prostředí atd. Nejtěžší průběhy jsou spojené i se zavedením umělé plicní ventilace, event. eliminačních metod. Každý nemocný s invazivním meningokokovým onemocněním má být umístěn na jednotce intenzivní péče. Antibiotické zajištění však musí být provedeno co nejdříve po vyslovení podezření na toto onemocnění. Od letošního roku jsou vozy rychlé záchranné služby vybaveny cefalosporinem 3. generace (cefotaxim), jehož 1. dávka má být podána ještě během převozu na oddělení, které nemocného zajistí. Po stabilizaci stavu je nemocný převážen na některou z jednotek intenzivní péče při infekčních klinikách či odděleních (pokud na ni není pacient umístěn rovnou). Roli hraje místo onemocnění a tedy čas, za který by se na toto oddělení dostal.

Prevence

Proti meningokokovým onemocněním je možná vakcinace. Vyvinuta je vakcína proti typům A, C, Y, W 135. Zatím nelze očkovat proti typu B. V České republice není zavedeno celoplošné očkování proti meningokokům, ale očkují se zdravotníci na vybraných pracovištích a branci. Očkování je také doporučováno osobám, které vyjíždějí do oblastí se zvýšeným výskytem meningokokových nákaz (Afrika-meningitis belt). **Očkovat lze na vyžádání i další osoby všech věkových kategorií. Vhodné je zvážení vakcinace především u skupin s vyšším výskytem onemocnění. Zvláště pak u adolescentů, kteří mění kolektivy (školy, internáty apod.) a mají četné společenské aktivity. V České republice je k dispozici polysacharidová vakcína proti typům A+C, která je v současné době doporučována při výjezdech do oblastí s výskytem těchto typů. Pře-**

očkovává se po 3 letech. Na území České republiky se onemocnění vyvolané typem A vyskytuje jen sporadicky. Od roku 2003 je k dispozici konjugovaná vakcína proti typu C. Je velmi dobře imunogenní. Doba přeočkování není pro krátkost užívání ještě známa, ale předpokládá se, že bude velmi dlouhá, minimálně 10–15 let, možná i déle. U osob v úzkém kontaktu s meningokokovým onemocněním (rodina, spolužáci) je doporučována po 7 dní v obvyklém dávkování chemoprophylaxe antibiotikem účinným na meningokoka např. penicilin, amoxycilin, cefalosporiny 1. generace, makrolidy.

Vlastní pozorování

Hana Roháčková¹, Jana Příhodová¹,
Miroslav Helcl¹, Olga Džupová,²
Jiří Beneš²

¹ Infekční klinika FN Na Bulovce

² II. infekční klinika 3. LF UK Praha

Na infekční klinice FN Na Bulovce jsou každoročně přijímány děti i dospělí s invazivním meningokokovým onemocněním. V roce 2003 jsme dosud hospitalizovali 16 pacientů s touto diagnózou. Nejmladší byl 6 měsíční kojenec, nejstaršímu nemocnému bylo 54 let.

Obrázek 1.



Obrázek 2.



V 9 případech se jednalo o *N. meningitis* typ C, 4× byl zachycen typ B. Ve třech případech nebyl typ určen. Všichni nemocní přežili. Nejtěžší průběh s trvalými následky byl u mladého muže, jehož kazuistiku uvádíme dále. Na snímcích 1–6 je ukázán postupný vývoj nekróz na dolních končetinách.

Muž, 19 let, dosud zdrav. Alergická anamnéza negativní, o kontaktu s infekcí neví, pracoval jako elektromechanik.

Potíže začaly 9. 5., kdy se objevila horečka 39 °C, zvracení, průjemovitá stolice, bolesti celého těla. Stav se rychle zhoršoval, přestal chodit, objevila se i chvilková desorientace. Noc strávil doma. 10. 5. byl dále horečnatý, ve špatném stavu. Bratrem byl přivezen na interní pracoviště v místě bydliště. Zde byl zjištěn meningeální syndrom, horečka, petechie a sufuze po celém těle. Byla podána první dávka krystalického PNC 5 mil. j., infuze fyziologickým roztokem a pacient byl odeslán na naše pracoviště. Byl přijat ve 22,30 hod. Při příjmu byl neklidný, zmatený, hypotenzní – TK 100/30, pulz 163/min, dechová frekvence 20/min., saturace kyslíku 67 % při uzavřené periférii, centralizovaný, na těle četné petechie a sufuze, pozitivní horní i dolní meningeální syndrom, Apache score (klasifikační systém skórování tíže onemocnění) 29 bodů. Vzhledem k rozvíjejícímu se šokovému stavu byla ihned zahájena masivní protišoková léčba s podáním solných roztoků, mražené plazmy, vazoaktivních aminů, byla zavedena umělá plicní ventilace. Přes podanou léčbu se šok ještě prohluboval a během několika hodin se objevily příznaky multiorgánového selhání (šoková plíce, oběhové selhání, renální insuficience). Bylo pokračováno v antibiotické terapii – podán cefotaxim.

V laboratorních nálezech byla nejprve relativní leukopenie $4,9 \times 10^9/\text{l}$ leukocytů, po 3 dnech vzestup na $35,8 \times 10^9/\text{l}$ leukocytů, trombocyty $70 \times 10^9/\text{l}$, postupně pokles až na $4 \times 10^9/\text{l}$, prodloužené koagulační časy, antitrombin III 55 %, likvor cytologicky i biochemicky negativní, hemokultura i likvor kultivačně negativní (možný vliv podání krystalického PNC), **PCR z krve *N. meningitidis* pozitivní**, PCR likvor *N. meningitidis* typ B a C negativní. Stav byl uzavřen jako invazivní meningokoková onemocnění-meningokoková sepe.

Přes extrémně těžký stav na počátku onemocnění se multiorgánové selhání poměrně rychle upravovalo. Došlo ke stabilizaci oběhu, obnovila se diuréza a zlepšovaly se plicní funkce. Postupně bylo možno zrušit invazivní vstupy (centrální žilní katetr, močový katetr), 24. 6. byla možná dekanylace. Hlavním problémem byl ale vznik nekróz. Po těle byly drobnější nekrózy, které se postupně demarkovaly a hojily. Na dolních končetinách byly

Obrázek 3.



Obrázek 4.



Obrázek 5.



Obrázek 6.



však rozsáhlé nekrózy na obou chodidlech a prstech, které se postupně ohraničily. Bylo rozhodnuto o jejich odstranění operativně, takže byla chirurgem 27. 5. provedena vpravo amputace prstů a planty, vlevo transmetatarsální amputace a amputace planty. Dále byly opakovaně prováděny převazy s drobnými nekrektomiemi a aplikace xenotransplantátů. Hojení probíhalo celkem příznivě, avšak vysoce sporná byla funkce těchto pahýlů a možná aplikace protéz. Po pečlivém zvážení za účasti infektologa, plastického chirurga, chirurga a ortopeda bylo rozhodnuto o ampu-

taci obou dolních končetin v bérčích, která byla provedena 23. 6. Po amputaci se rány dobře hojily. Pacient intenzivně rehabilitoval a 12. 8. 2003 byl přeložen do rehabilitačního ústavu

Kladruby, kde pokračuje v rehabilitaci již s protetickými náhradami dolních končetin.

Převzato z časopisu

Pediatric pro praxi 2003; 6: 343–345.

Literatura

1. Křížová P, Musílek M, Lebedová V. Nová epidemiologická situace V České republice způsobená meningokokem C:2a:P1.2 (P1.5), *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 1994, 183–187.
2. web site SZÚ hlášení kumulativní nemocnosti.
3. Bartošová D. Dětské infekční nemoci, Galén 2003.
4. Rožnovský L, Plíšek S, Dostál V. Kde se nacházíme v diagnostice a léčbě meningokokových onemocnění, *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 2001; 4: 90–96.
5. Rožnovský L, Plíšek S, Dostál V. Léčba intravaskulární koagulace u meningokokových onemocnění- trvalý rozpak, *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 2001; 4: 97–101.
6. Havlík J, et al. Infekční nemoci, Galén 2002.