

Invazivní meningokoková onemocnění

doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.¹, doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.²,
MUDr. Pavel Kosina¹, MUDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.², MUDr. Petr Prášil, Ph.D.¹

¹Klinika infekčních nemocí FN a LF UK v Hradci Králové

²Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Hradci Králové

Většinu meningokokových onemocnění vyvolávají séro skupiny A, B, C, W-135, X a Y bakterie *Neisseria meningitidis*, jejichž zastoupení se geograficky liší. *Neisseria meningitidis* je velmi dobře citlivá na široké spektrum antibiotik, přesto se u některých jedinců i po zahájení včasné antibiotické (ATB) terapie může rozvinout systémová zánětlivá odpověď vedoucí k těžkému multiorgánovému selhání. *Neisseria meningitidis* může vyvolat invazivní a neinvazivní formu onemocnění. Mezi neinvazivní řadíme např. zánět nosohltanu, pneumonii, bronchitidu atd., invazivní meningokokové onemocnění (IMO) se manifestuje jako meningokoková seps, meningokoková meningitida a seps s meningitidou. Antibiotická léčba má za cíl co nejrychleji eliminovat původce onemocnění a tím mj. snížit produkci všech cytokinů a mediátorů podílejících se na rozvoji seps. V České republice je *Neisseria meningitidis* dobře citlivá na penicilin (PNC), v rámci úvodní empirické terapie jsou doporučovány cefalosporiny III. generace. V České republice je aktuálně dostupných několik meningokokových vakcín: polysacharidová vakcína, konjugovaná monovalentní vakcína a konjugovaná tetravakcína. Vzhledem k současné epidemiologické situaci, kdy je nejvyšší nemocnost způsobena séro skupinou B ve skupině dětí do 1 roku věku, je velmi očekávaná registrace nové vakcíny proti meningokokům B.

Klíčová slova: *Neisseria meningitidis*, séro skupiny, invazivní meningokoková onemocnění, septický šok, antibiotická léčba, meningokokové vakcíny.

Invasive meningococcal diseases

The majority of meningococcal diseases are caused by serogroups A, B, C, W-135, X and Y of bacteria *Neisseria meningitidis*, geographical distribution of which varies substantially. *Neisseria meningitidis* is fairly sensitive to the broad spectrum of antibiotics, but in some cases, even after timely initiation of proper antibiotic therapy, systemic inflammatory response may develop, which can lead to a severe multiorgan failure. *Neisseria meningitidis* can cause both invasive and noninvasive form of the disease. Noninvasive meningococcal diseases include for example pharyngitis, pneumonia, bronchitis and others. Invasive meningococcal disease (IMO) is manifested as meningococcal septicemia, meningococcal meningitis and sepsis with meningitis. Antibiotic treatment aims to quickly eliminate the causative agent and thus, inter alia, to reduce the production of all cytokines or mediators involved in the development of sepsis. *Neisseria meningitidis* is sensitive to penicillin (PNC) in Czech Republic. During the initial empirical therapy cephalosporins of the 3rd generation are recommended. Several types of meningococcal vaccines are currently available in Czech Republic – polysaccharide vaccine, conjugate vaccine and monovalent conjugate tetravaccine. Due to the current epidemiological situation, where the highest morbidity in children under one year of age is caused by serogroup B, a registration of the new vaccine against meningococcal B is urgently needed.

Key words: *Neisseria meningitidis*, serogroups, invasive meningococcal diseases, septic shock, antibiotic treatment, meningococcal vaccines.

Interní Med. 2011; 13(10): 391–393

Bakterie *Neisseria meningitidis* je celosvětově jedním z nejvýznamnějších původců meningitid a septikemií u kojenců, 1–4letých dětí a dospívajících (1, 2). Onemocnění se vyskytuje po celém světě jak v podobě sporadických případů, tak epidemicky. Podle imunologické reaktivity kapsulárních polysacharidů se klasifikuje *N. meningitidis* do různých séro skupin. Doposud bylo rozpoznáno 13 séro skupin: A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y a Z (3). Téměř všechna onemocnění (až 95 %) jsou vyvolána pouze 6 séro skupinami *Neisseria meningitidis* (A, B, C, W-135, X a Y) (4). Byly popsány i vzácné případy onemocnění vyvolané séro skupinou Z (5).

K interhumánnímu přenosu dochází kapénkami aerosolu nebo kontaktem s respiračními sekrety či slinami (líbání, sdílení sklenic s pitím apod.) (6). Podle geografických oblastí se výrazně

liší zastoupení jednotlivých séro skupin vyvolávajících invazivní meningokoková onemocnění (IMO) (7). Velká geografická variabilita se podílí na rozdílné prevalenci jednotlivých séro skupin ve světě. V Africe je např. 91 % onemocnění vyvoláno skupinou A, v zemích Evropské unie (ale i Austrálie, Nového Zélandu) je nejčastější séro skupina B (76 %), v USA jsou nejčastější tři séro skupiny, a to B (25 %), C (30 %) a Y (37 %) (8). V současnosti stoupá v určitých oblastech světa (Saudská Arábie, západní Afrika) význam séro skupiny W-135. Určitý vliv na měnění se epidemiologií onemocnění a zastoupení jednotlivých séro skupin má také zavádění očkování dětí konjugovanými vakcínami v rozvinutých zemích světa s následným poklesem incidence meningokokových onemocnění typu C a vzestupem onemocnění typu B (9). Velký podíl na cirkulaci původce v populaci

má asymptomatické nosičství. Celosvětově se odhaduje, že 10 až 25 % populace jsou nosiči (10). Prevalence nosičů je závislá na věku. U dětí do 4 let věku se množství nosičů odhaduje na necelé 1 %, u osob 15–19letých počet nosičů stoupá na 25 % a u osob ve věku 25 let může být prevalence až 35 %. Se zvyšujícím se věkem pak dochází k poklesu nosičství, např. ve věku 30 let na 13,1 % a ve věku 50 let 7,8 % (11, 12).

Mezi rizikové faktory, které zvyšují možnost vzniku nosičství, patří líbání, sdílení sklenic, časté návštěvy diskoték, klubů, hudebních festivalů, kouření, pobyt na ubytovnách, studentských kolejích, v armádě, nízká socioekonomická úroveň, časté koinfekce mykoplazmaty a respiračními viry, opakované kontakty s nemocným s IMO, nosičství pneumokoků nebo nosičství *Haemophilus influenzae* typu b. Vyšší výskyt no-

sičství je znám u poutníků do Mekky, u kterých může podíl nosičů dosahovat až 86 %. U univerzitních studentů je prokázán prudký vzestup nosičství v průběhu začátku studia (z 6,9 % v den 1 na 23,1 % v den 4), s dalším vzestupem v průběhu semestru (13). Každoročně je hlášeno ve světě přibližně 500 000 nových případů IMO a 50 000 úmrtí, což odpovídá celkové 10% letalitě. Attack rate v průběhu epidemií v endemických oblastech je v průměru 1 %. Incidence onemocnění je závislá na míře rizika, kterému je jedinec vystaven, jeho chování a sociální situaci. V ČR se nemocnost na IMO pohybuje za posledních 18 let (1993–2010) od 2,2–0,6/100 tisíc. V roce 2010 bylo zaznamenáno 67 případů onemocnění, což je nejméně za celé období surveillance od roku 1993. Celková letalita se v průběhu surveillance pohybuje od 5,1 % do 15,2 %. V roce 2010 v porovnání s rokem 2009 klesla celková letalita z 10,6 % na 8,9 % (9 úmrtí). Nejvyšší letalita je u dětí do 1 roku věku (20,0 %). I přes mírný pokles IMO vyvolaných séro skupinou B v porovnání s rokem 2009 (69,4 %) patří *N. meningitidis* B mezi nejčastější původce IMO v ČR (58,2 % v roce 2010), následovaná *N. meningitidis* séro skupiny C (11,9 % v roce 2010). Od roku 2005 počet IMO vyvolaných skupinou C trvale klesá, zejména u dětí mladších 4 let věku. Naopak je zaznamenáván pozvolný nárůst onemocnění způsobených séro skupinou Y (6,0 % v roce 2010) (14). Onemocnění vyvolané *N. meningitidis* Y jsou v ČR méně četná, ale na druhou stranu mají nejvyšší letalitu (20,7 % v letech 1993–2009), která u 15–19letých chlapců dosahuje až 50 %.

Neisseria meningitidis je velmi dobře citlivá na široké spektrum antibiotik. Přesto se u některých jedinců i po zahájení včasné ATB terapie může rozvinout systémová zánětlivá odpověď, vedoucí až k těžkému multiorgánovému selhání. Faktory virulence *Neisseria meningitidis* jsou obdobné jako u jiných gramnegativních bakterií, a to adheziny a polysacharid pouzdra, které jsou důležité pro vznik nosičství a imunity proti meningokokům. Zásadní význam má meningokokový endotoxin, ovlivňující klinický průběh onemocnění (15).

K IMO dochází ve srovnání s nosičstvím velmi vzácně, většinou u séronegativních osob s nově akvizovanou *Neisseria meningitidis*, a to zejména v prvních dnech po osídlení nosohltanu (16). Schopnost meningokoků vyvolat invazivní onemocnění závisí na vnějších faktorech (např. integrity nazofaryngeální sliznice, kouření, expozice nízké vlhkosti a prachu, koinfekce), dále na meningokokových faktorech virulence a nedostatku (či absenci) protektivní imunitní odpovědi

(15). Imunitní defekty, jako např. anatomická nebo funkční asplenie či hyposplenismus, mohou být predispozicí IMO (16). Meningokoky pronikají přes mukózní povrchy do epitelu a následně vstupují do krevního řečiště. Při množení meningokoků v krvi dochází k rozvoji sepse, při přestupu meningokoků hematoencefalickou bariérou na mozkové pleny se rozvíjí meningitida. Přestup přes bariéry usnadňují adheziny. O závažnosti lokální infekce rozhoduje výše hladiny meningokokového endotoxinu v místě zánětu. Zároveň se tento endotoxin, nejdůležitější faktor virulence, uvolňuje a aktivuje řadu zánětlivých a biologických kaskád. Během krátké doby se spouští koagulační kaskáda, projevující se vznikem petechií a následným rozvojem diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Desítky hodin trvá aktivace dalších kaskád – zánětlivé a komplementové, po jejich aktivaci může dojít k rychlému zhoršení stavu pacienta, a to i přes zahájení ATB terapie (17, 18).

Inkubační doba onemocnění je 1–8 dní. Postižení jsou zejména děti a mladiství. Meningokok může vyvolat neinvazivní a invazivní formu onemocnění. Mezi neinvazivní formu řadíme zánět nosohltanu. IMO se manifestuje jako meningokoková sepe, meningokoková meningitida a sepe s meningitidou, velmi vzácně jako purulentní artritida, perikarditida, pleuritida a endokarditida. IMO začíná většinou z plného zdraví, stav nemocného se dramaticky horší během několika hodin. Mezi úvodní příznaky v krátkém předchorobí (nevyskytují se vždy) řadíme nespecifické příznaky jako teplotu, chřipkové obtíže, bolest hlavy, únavnost, někdy bolesti svalů, kloubů a břicha. Pro klinickou diagnostiku suspektního IMO je zásadní přítomnost petechií, nacházejících se po celém těle včetně břicha a dolních končetin. Petechie lze odlišit od jiných exantémů natažením kůže, kdy přetrvávají a neblednou. Tato typická vyrážka se projevuje u 50–80 % pacientů (16, 17).

Další vývoj IMO může být velmi rychlý. Nejzávažnější je meningokoková sepe, postihující přibližně čtvrtinu pacientů, s vysokou letalitou až 25 %. K nejzávažnějším příznakům sepse řadíme tachykardii, tachypnoii, hypotenzi, rozvoj petechií a sufuzí, celkový neklid. Během několika hodin může dojít k rozvoji septického šoku (chladná opocená kůže, cyanóza centrální i periferní, těžká hypotenze, někdy porucha vědomí). Fulminantní purpura, spontánní krvácení ze sliznic a kůže jsou známkou pokročilých stadií DIC a rizika úmrtí. Může dojít i k rozvoji multiorgánového selhání. K závažným následkům patří především amputace prstů a končetin.

Meningokoková meningitida postihuje další čtvrtinu pacientů, její letalita je ale mnohem

nižší, nepřesahuje 2 %. Mezi klinické příznaky patří teplota, bolesti hlavy, zvracení, neklid, může být mírná až těžká porucha vědomí, křeče, ložiskové neurologické příznaky, při nitrolební hypertenzi může dojít k respirační insuficienci. Vyšetřující lékař shledává meningeální příznaky. Meningokoková meningitida se nedá klinicky odlišit od jiných meningitid, protože nejsou přítomny petechie. Při těžkém průběhu může dojít k edému mozku, multiorgánovému selhání a následnému úmrtí. K trvalým následkům řadíme poškození hlavových nervů, hluchotu, u malých dětí pak psychomotorickou retardaci a hydrocefalus (17–19).

Nejčastější klinickou manifestací je smíšená forma onemocnění (sepe s meningitidou), ke které dochází přibližně v polovině případů. Klinický obraz zahrnuje příznaky uvedené u sepse a meningitidy, na kůži jsou přítomny petechie. K úmrtí dochází až v 10 %, a to zejména u pacientů s převahou sepse, s rozvojem septického šoku (17–19).

Diagnostika

Počáteční diagnostika meningokokové sepse a smíšené formy onemocnění je klinická. Při zjištění akutního febrilního stavu s rozvíjejícím se hemoragickým exantémem je nutné volat dispečink zdravotnické záchranné služby (155) a zajistit okamžitý převoz do nejbližší nemocnice, zejména jednalo-li se o děti a mladistvé. Před zahájením ATB terapie je třeba odebrat hemokultury a krev na PCR diagnostiku. Pokud je to možné, vyšetří se mozkomíšni mok, dále materiál z míst, kde došlo ke krvácení do kůže, event. kloubní, perikardiální nebo pleurální výpotek. Infekční agens lze určit mikroskopicky, kultivačně, latex-aglutinační technikou nebo metodou PCR.

Léčba

IMO patří mezi nejrychleji smrtící infekční choroby celosvětově. Léčebné postupy se zásadním způsobem odvíjejí od klinické formy meningokokové infekce. Je známo, že u části pacientů nelze poskytnout odpovídající léčbu, protože zemřou ještě před přijetím do zdravotnického zařízení nebo jsou přijati již v terminálním stadiu onemocnění. Léčebné postupy u nemocných s meningokokovou sepsí se zaměřují především na následující oblasti: kauzální léčbu původce onemocnění, léčbu, resp. zabránění rozvoje septického šoku, léčbu nastupující nebo rozvinuté diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), zabránění rozvoje multiorgánového selhání s rozvojem všech přidružených komplikací (16, 17).

Antibiotická léčba má za cíl co nejrychleji eliminovat původce onemocnění a tím mj. snížit produkci všech mediátorů podílejících se na rozvoji sepse. Hladiny endotoxinů jsou enormně vysoké již před zahájením ATB léčby, při které následně klesají. V České republice je *Neisseria meningitidis* dobře citlivá na penicilin (PNC), ale v rámci úvodní empirické terapie jsou doporučovány cefalosporiny III. generace, neboť nelze na podkladě klinického obrazu stoprocentně vyloučit jinou etiologii sepse. K nejpoužívanějším patří ceftriaxon nebo cefotaxim, po mikrobiologickém potvrzení etiologie je lékem volby již uváděný PNC G. Antibiotická léčba v případě izolované sepse nevyžaduje podávání delší než 5–7 dnů. I přes určitou nejednoznačnost významu přednemocniční antibiotické léčby v jednotlivých zemích byl v České republice vydán Metodický pokyn k zahájení přednemocniční léčby IMO v rámci zásahu RLP, zahrnující mj. podání antibiotika (cefalosporin III. generace), zahájení objemové resuscitace, odběr hemokultury a krve na PCR diagnostiku. Podávání perorálních a intramuskulárních forem ATB nepřineslo v minulosti očekávané výsledky (7, 17, 18, 19).

Objemová resuscitace oběhu je vedle ATB léčby klíčová ke snížení poškození tkáňové perfuze a rozvoji multiorgánového selhání a při optimální kombinaci s použitím ionotropních látek (noradrenalin, dobutamin) zvyšuje šanci na přežití pacienta. Úvodní bolus tekutin se pohybuje mezi 20–40 ml/kg krystaloidních roztoků, celkové množství často dosahuje několika litrů s ohledem na odpověď pacienta a stav hydratace v úvodu. Orgánová podpora se odvíjí od závažnosti klinického průběhu. Včasně zahájená arteficiální plicní ventilace snižuje spotřebu kyslíku a koriguje laktátovou acidózu, eliminační metody jsou jednoznačně indikovány u renálního selhání, strategie léčby DIC se odvíjí od stupně jejího rozvoje a zahrnuje substituci koagulačních faktorů i inhibici koagulace. V rámci zlepšení periferní perfuze se někdy využívá pentoxifylin, v indikovaných případech se provádí časná fasciotomie ke zlepšení prokrvení postižených tkání. Dlouholeté odborné diskuse nesjednotily názor na používání kortikosteroidů u meningokokové sepse, nicméně většinový názor se přiklání k používání spíše nižších, tzv. substitučních dávek hydrokortizonu než vysokých dávek metylprednisolonu.

U meningokokové meningitidy hraje prioritní úlohu včasná a dostatečná ATB léčba společně s korekcí intrakraniální hypertenze, zatímco problematika spojená s „managementem“ sepse stojí většinou v pozadí. V případě meningitidy se délka

ATB léčby, která je stejná jako u sepse, pohybuje mezi 7–10 dny. Nejeftektivnějším postupem ke snížení nitrolební hypertenze je zvýšená poloha hlavy o 20–30 stupňů při adekvátně zachované perfuzi. Na rozdíl od sepse je volumoterapie značně redukována s ohledem na možné zhoršení edému mozku a hrozícího rozvoje syndromu inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Řízená hypokapnie není obecně akceptována. Svým vývojem prošlo i používání kortikosteroidů u meningitidy – jejich indikací zůstává časná fáze meningitidy (prvních cca 48 hodin) s cílem snížení procenta postižení sluchu u nemocných. Riziko možného snížení průniku ATB do likvoru není u meningokokové etiologie vzhledem k velmi dobré citlivosti limitující (10, 17, 18).

Vakcinace

V České republice je aktuálně dostupných několik meningokokových vakcín. Mezi nejdéle používané patří polysacharidová vakcína proti séroskupině A+C, jejíž největší nevýhodou je účinnost omezená na 3 roky a nemožnost využití u dětí mladších dvou let. Navíc dlouhodobé revakcinace s sebou přináší riziko hyporesponsivity na vakcinační antigeny. Dlouholetá zkušenost je již také s konjugovanými monovalentními vakcínami proti séroskupině C pro děti od dvou měsíců věku. Výsledky posledních sérologických výzkumů ukazují na kratší perzistenci baktericidních protilátek než se předpokládalo, a proto se již otevřeně hovoří o nutnosti booster dávky především u dětí očkovanych v kojeneckém a batolecím věku. Nyní již dlouhodoběji dostupnou polysacharidovou tetra vakcínu proti séroskupinám A, C, Y, W135 nahradila v roce 2010 tetra vakcína konjugovaná, která postupně získává registraci i pro vakcinaci dětí v nejnižších věkových skupinách (aktuálně v USA je začááno o registraci pro děti v kojeneckém věku). Významná je v našich podmínkách především pro cestovatele do exotických zemí a studující v USA, kde podíl séroskupin A, Y a W 135 je výrazně vyšší než v Evropě (9, 11).

Vzhledem k současné epidemiologické situaci, kdy nejvyšší nemocnost je způsobena séroskupinou B ve skupině dětí do 1 roku věku a vysokým procentem hypervirulentních klonálních komplexů séroskupiny B (cc41/44, cc32, cc18), je velmi očekávána registrace nové vakcíny proti meningokokům B (8). Stoupající podíl séroskupiny Y i v českých podmínkách dokazuje vhodnost a oprávněnost aplikace konjugované tetra valentní meningokokové vakcíny (A, C, Y, W-135) v dětském i dospělém věku, která by měla nahradit dosud používané konjugované

vakcíny proti meningokokům C nebo polysacharidovou vakcínu proti meningokokům A+C.

Literatura

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of meningococcal disease: recommendation for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;116 (2): 496–505.
2. Trotter CL, Chandra M, Cano R, et al. A surveillance network for meningococcal disease in Europe. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31(1): 21–36.
3. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol* 2004; 53: 821–832.
4. Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S37–44.
5. Skaza AT, Kurincic TS, Beskovnik L, et al. First case of meningococcal meningitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup Z in Slovenia, December 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(6): pii=19786.
6. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). *Vaccines*. 5th edition, Philadelphia: Saunders 2008; 399–434.
7. Memish ZA, Goubeaud A, Broker M, et al. Invasive meningococcal disease and travel. *Journal of Infection and Public Health* 2010; 3: 143–151.
8. Harrison LH. Epidemiology of Meningococcal Disease: Focus on MenB. Global Investigator Meeting, 6–7 May 2011, Barcelona, Spain.
9. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccine. *Expert Review of Vaccines* 2010; 9(3): 285–298.
10. Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet No. 141. 2003. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>.
11. Pollard AJ, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 333–344.
12. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12): 853–861.
13. Neal KP, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, et al. Changing carriage rates of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 846–849.
14. Křížová P, Musilek M, Vacková Z, et al. Invazivní meningokoková onemocnění v České republice v roce 2010. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2011; 20(2): 59–63.
15. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009; 27(Suppl 2): B71–B77.
16. Shah A, Lettieri CJ. Fulminant Meningococcal Sepsis in a Woman With Previously Unknown Hypoplasia. *Medscape J Med* 2008; 10(2): 36–41.
17. Rožnovský L. Meningokokové infekce. In: Beneš J, a kol. *Infekční lékařství*. Praha: Galén 2009.
18. Rožnovský L, Křížová P. Meningokokové infekce. *Remedia* 2007; 17(6): 617–623.
19. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis. *Jornal de Pediatria* 2007; 83, 2 (Suppl): S46–53.

Článek přijat redakcí: 21. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2011

doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
pliseks@lfhk.cuni.cz