

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 sepsi, 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 gramnegativní 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 úmrtností (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 meningokokové 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, sufúze (podobné i když většinou mírnější projevy se mohou vzácněji objevit při infekci hemofily, stafylokoky, pneumokokky). Při oběhovém selhávání je zaznamenána i cyanóza při vazokonstrikci. 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 sepse 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 zánětlivé parametry – sedimentace, C reaktivní protein, v krevním obraze leukocytóza s posunem doleva. Jejich alespoň v počátku normální nebo lehce zvýšené hodnoty nevylučují onemocnění. S rozvojem disseminované 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 nález genetického materiálu (PCR) umožňují i průkaz tímto způsobem.

Léčba

Základem terapie jsou antibiotika. V České republice je zatím citlivost meningokoků zachována na penicilin, či-li v léčbě je možné použít krystalický penicilin, dále cefa-

losporiny 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 první dávka má být podána ještě během převozu na oddělení, které nemocného zajistí. Po stabilizaci stavu je nemocný převážán 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 dvou skupin s vyšším výskytem onemocnění, jak je uvedeno výše. 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. Přeočkovává se po třech letech. Na území České republiky se onemocnění vyvolené 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 dni v obvyklém dávkování chemoprophylaxe antibiotikem účinným na meningokoka, např. penicilin, amoxicilin, cefalosporiny 1. generace, makrolidy.*

Vlastní pozorování

**MUDr. Hana Roháčová¹, MUDr. Jana Příhodová¹,
MUDr. Miroslav Heleš¹, MUDr. Olga Džupová²,
doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc.²**

¹Infekční klinika, FN Na Bulovce, Praha

²II. 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 11 pacientů s touto diagnózou. Nejmladší byl 6měsíční kojenec, nejstaršímu nemocnému bylo 54 let. V 8 případech se jednalo o *N. meningitis* typ C, 3× byl zachycen typ B. Všichni nemocní přežili. Nejtěžší průběh s trvalými následky byl u mladého muže, jehož kazuistiku uvádíme dále.

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

Potíže začaly horečkou 39 °C, zvracením, průjemitou stolicí, bolestí celého těla. Stav se rychle zhoršoval, přestal chodit, objevila se i chvilková dezorientace. Noc strávil doma. Druhý den 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 I. dávka krystal. PNC 5 mil. j., infuze fyziologickým roztokem a pacient odeslán na naše pracoviště. Byl přijat ve 22.30 hod. Při příjmu byl neklidný, zmatený, hypotenzní TK 100/30, puls 163/min, dech. frekvence 20/min, saturace kyslíku 67 % při uzavřené periférii, centralizovaný, na těle četné petechie a sufuze, pozitivní horní i dolní meningeální syndrom, Apache score 29 bodů. Vzhledem k rozvíjejícímu se šokovému stavu byla zahájena ihned masivní protišoková léčba s podáním volumoterapie, vazoaktivních aminů, zavedena umělá plicní ventilace. Přes podanou léčbu se šok ještě prohluboval a během několika hodin se objevily příznaky multiorganového selhání. Bylo pokračováno v antibiotické terapii – podán Claforan v dávce 12 g pro die.

V laboratorních nálezech nejprve relativní leukopenie 4 900 /mm³ leukocytů, po třech dnech vzestup na 35 800 /mm³ leukocytů, trombocyty 70 000/mm³, postupně pokles až na 4 000/mm³, prodloužené koagulační časy, antitrombin III 55 %, likvor cytologicky i biochemicky negativní, hemokultura i likvor kultivačně negativní (možný vliv podání krystal. PNC), **PCR z krve *N. meningitidis* pozitivní**, PCR likvor *N. meningitidis* typ B a C negativní. Stav uzavřen jako invazivní meningokokové onemocnění – meningokoková sepe.

Přes extrémně těžký stav na počátku onemocnění se multiorganové selhání poměrně rychle upravovalo. Postupně bylo možno zrušit invazivní vstupy, byla možná dekanylace. Hlavním problémem byl ale vznik nektróz. Po těle byly drobnější nektrózy, které se postupně demarkovaly a hojily. Na dolních končetinách byly však rozsáhlé nektrózy na obou chodidlech a prstech, které se postupně ohraničily. Bylo rozhodnuto o jejich odstranění operativně, takže byla chirurgem provedena vpravo amputace prstu 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 amputaci obou dolních končetin v bérkách. Po amputaci se rány dobře hojily. Pacient intenzivně rehabilitoval a po dvou měsí-

Obrázek 1.



cích byl přeložen do rehabilitačního ústavu Kladruby, kde pokračoval v rehabilitaci již s protetickými náhradami dolních končetin.

Na snímcích 1-6 postupný vývoj nekróz na dolních končetinách.

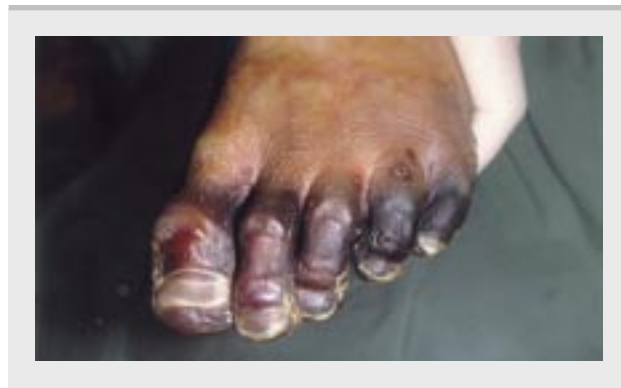
Obrázek 2.



Obrázek 3.



Obrázek 4.



Obrázek 5.



Obrázek 6.



Literatura

1. Křížová P, Mustlek 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, Plišek S, Dostál V. Kde se nacházíme v diagnostice a léčbě meningokokových onemocnění, Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, 2001; 4: 90-96

5. Rožnovský L, Plišek S, Dostál V. Léčba intravaskulární koagulace u meningokokových onemocnění- trvalí rozpaky, Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2001; 4: 97-101.

6. Havlík J. et al. Infekční nemoci, Galén 2002.