

INVAZIVNÍ BAKTERIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ

doc. MUDr. Ivan Novák, CSc.

Pediatrická klinika IPVZ a 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

Autor se zabývá invazivními bakteriálními onemocněními u dětí vyvolanými *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* a *Neisseria meningitidis* a zaměřuje se na jejich diagnózu, léčbu a prevenci v pediatrické primární péči.

Klíčová slova: invazivní bakteriální onemocnění u dětí, primární péče.

INVASIVE BACTERIAL INFECTION IN CHILDREN

Author addresses himself to invasive bacterial infections in children due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, and *Neisseria meningitidis* as concern of diagnosis, treatment and prevention in paediatric primary health care.

Key words: invasive bacterial infections in children, primary health care.

Definice

Invazivní bakteriální onemocnění vyvolaná uvedenými bakteriemi jsou charakterizována tím, že za několik hodin od počátku onemocnění mohou být kriticky ohroženy základní životní funkce nemocného. Bakterie mohou být nalezeny v krvi nebo v mozkomíšním moku nemocných.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) je grampozitivní diplokok. Podle kapsulárních polysacharidových antigenů lze nalézt 84 sérotypů. Kapsula brání fagocytóze. Pneumokoky produkují hemolytický toxin a neuroaminidázu. Rozhodujícím obranným mechanismem proti pneumokokům jsou protilátky proti kapsulárním polysacharidům.

Nejčastějšími sérotypy vyvolávajícími invazivní onemocnění u dětí v České republice jsou sérotypy 14, 19F, 1, 6A, 6B, F7 a 9V (1).

Pneumokoky způsobují záněty středního ucha. Invazivní onemocnění – hnisavá meningitida je většinou sekundární po předchozí otitidě. Může také komplikovat otevřená poranění hlavy s likvororeou a neurochirurgické zákroky. Invazivním průběhem onemocnění jsou ohroženy děti s imunodefekty, s asplenií, imunosupresí, malignitami, nefrotickým syndromem a nemocní po transplantaci orgánů. Pneumokokové meningitidy činí asi 10 % všech hnisavých meningitid u dětí v České republice (2). V popředí nejsou celkové známky infekce („sepe je malá“), ale bývá hluboké bezvědomí a mohou být neurologické následky (hluchota). U nás není úmrtnost sledována, ale ve Spojených státech se uvádí úmrtnost u dětí do dvou let až 20 % při incidenci 166,9/100 000.

Diagnóza

Nález bakterií v mozkomíšním moku a nebo v krvi. Pomoci může rychlá aglutinace (rychlá informace i při již probíhající léčbě antibiotiky) nebo polymerázová řetězová reakce (PCR).

Léčba

Spočívá v důsledném léčení dětí s opakovanými nebo vleklými záněty středního ucha, zvláště patří-li mezi děti se zvýšeným rizikem. Při hnisavé meningitidě je, s ohle-

dem na dobrou citlivost pneumokoků v České republice na penicilin, lékem volby benzylpenicilinum kalicum (krystalický G penicilin (PNC)) v dávce 200–400 000 IU/kg/24 hod rozděleno na 4–6 dávek vždy v krátkých nitrožilních infuzích. Celková denní dávka u dětí nemá být vyšší než 20 milionů IU pro die. Při doložené alergii na PNC nebo při rezistenci pneumokoků k PNC (MIC > 2 mg/l) jsou léčbou volby cefalosporiny III. generace, např. cefotaxim v dávce 150 mg/kg/24 hod rozděleno na tři dávky – krátké nitrožilní infuze. Jako prevenci hluchoty musí děti první čtyři dny léčby antibiotiky dostávat kortikosteroidy. Podáváme dexametason v dávce 0,6 mg/kg/24 hod rozděleno na dvě dávky, vždy 30 min před aplikací antibiotika.

Prevence

Prevence je očkování polyvalentními vakcínami (proti 7, 11 nebo až 23 sérotypům) konjugovanými kvůli větší antigenicitě s toxoidy. Očkovány jsou při mimořádném očkování děti s vyjmenovanými riziky. Do budoucna bude zřejmě třeba uvažovat o zavedení pravidelného očkování proti pneumokokům již v prvních měsících života, zvláště po-
roste-li rezistence pneumokoků proti PNC stejným tempem jako třeba v USA nebo některých státech Evropy (3).

Haemophilus influenzae b

Haemophilus je malá gramnegativní tyčinka, pleomorf-
ní, vyžadující k růstu na půdách koagulační faktory X a V. Hlavní polysacharidovou kapsulární komponentou u nejinvazivnějšího sérotypu b, a také hlavním antigenem, je polyribosylribitolfosfát (PRP). Ten vyvolává tvorbu specifických protilátek IgG₁, IgG₄ a především IgG₂. Právě neschopnost dětí do pěti let tvořit v dostatečné míře tyto protilátky vysvětluje vysokou vnímavost dětí v předškolním věku k hemofilovým invazivním infekcím. Neopouzdřené kmeny hemofilů vyvolávají lehké záněty dýchacích cest.

Invazivní opouzdřené kmeny, především sérotyp b, vyvolávají u dětí do pěti let akutní epiglotitidu, hnisavou meningitidu, pneumonii, osteomyelitidu a orbitocelulitidu. Incidence hemofilových invazivních onemocnění u dětí ve věkové skupině do pěti let činí 17,7/100 000 (4, 5). Jiná práce ukazuje na výskyt akutních epiglotitid v letech 1992–1996 u stejné věkové skupiny 12,2/100 000 (8).

Diagnóza

Diagnóza hemofilové meningitidy se děje na základě kultivace z mozkomíšního moku nebo krve nemocných dětí. Na tuto etiologii se má myslet u uvedené věkové skupiny. U dětí, které již dostaly antibiotika bez předchozího mikrobiologického vyšetření, může v diagnóze pomoci rychlá aglutinace nebo vyšetření PCR. Zatímco etiologická diagnóza u meningitidy je z klinického obrazu obtížná, je akutní epiglotitida provázena typickým obrazem, který byl opakovaně publikován (11). Dítě do pěti let, které má horečku, bolí ho v krku tak, že nemůže polykat ani vlastní sliny, je vylekané z nouze o dech a zaujímá polohu v sedě a v předklonu, je podezřelé z akutní epiglotitidy. U většiny dětí lze po jednorázovém důkladném stlačení kořene jazyka špátlí oteklou epiglotis spatřit.

Léčba

Primární péče spočívá pouze v zachování polohy na níž dítě trvá a v níž se mu dobře dýchá. Vážnou chybou, která může kriticky zhoršit stabilizovaný stav dítěte, je položení nemocného naznak. Dítě s podezřením na akutní epiglotitidu převezte vůz rychlé lékařské pomoci (RZP) co nejrychleji tam, kde je možno ihned provést tracheální intubaci neapnoickou technikou. Jestliže je třeba dítě intubovat a nedaří se to, pak východiskem z nouze je koniopunkce, nejlépe speciální soupravou. Hemofilus je velmi dobře citlivý na aminopeniciliny s inhibitory betalaktamázy. Obvyklá dávka amoxicilinu s kyselinou klavulanovou činí 30–55 mg amoxicilinu/kg/na 1 dávku. Dávky jsou během 24 hodin tři po 8 hodinách – jde o krátké nitrožilní infuze. Maximální dávka pro dosi u dětí činí 1,2 g amoxicilinu i. v. Při doložené alergii na PNC jsou léčbou volby cefalosporiny III. generace, např. cefotaxim v dávce 150 mg/kg/24 hod rozděleno na tři dávky – krátké nitrožilní infuze.

Prevence

Spočívá v očkování vakcínou, kde PRP je konjugován s toxoidy pro zvýšení antigenicity. To umožňuje očkování kojenců od devátého týdne života. V takovém případě potřebuje dítě do dvou let 4 dávky (0 – 1 měs – 2 měs – 12 měsíců po 1. dávce). V současné době jde o pravidelné očkování kojenců, které je prováděno vakcínou obsahující mimo očkovací látku u proti hemofilu i vakcíny proti tetanu, záškrtu a pertuzi. Je-li očkování proti hemofilu zahájeno po 6. měsíci života, pak je schéma 0 – 1 měs – 12 měs od první dávky. Po 1. roce života pak stačí jediná dávka očkovací látky k vytvoření potřebné imunity. Očkovat by se měly i neočkované děti, které překonaly invazivní hemofilové onemocnění (7).

Neisseria meningitidis

Meningokoky jsou gramnegativní diplokoky, které osídľují výhradně člověka. Nebyly nalezeny ani u zvířat, ani v okolním prostředí. Mohou žít v nosohltanu jako komensálové. Za určitých okolností však některé ze 13 séro skupin mohou vyvolat invazivní onemocnění. Jde o séro skupiny A, B, C, Y a W135. Hlavními antigeny jsou en-

dotoxin – polyoligosacharid a proteiny membránového komplexu.

Proč u některých osob způsobuje meningokok invazivní onemocnění – sepsi s krvácením do kůže a sliznic, vaskulitidu s nekrotizujícími periferními tkáněmi, krvácení do nadledvin (syndrom Waterhouse-Friderichsen) a hnisavou meningitidu – není jednoznačně vyjasněno. Kromě zevních vlivů (expozice cigaretovému kouři zvyšuje nebezpečí invazivní infekce až třikrát (6)), nakupení mladistvých a unavených osob (soustředění branců a sportovců) hrají jistě roli i určité faktory vnitřní dispozice nemocných: polymorfismus v genech odpovědných za tvorbu manózu vázajícího lecitinu a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (12).

Incidence u nás byla v letech 1993–2001 0,7–2,8/100 000 s úmrtností kolem 10% nemocných (9, 10). Invazivní onemocnění u nás způsobují séro skupiny B a C a onemocnění je koncentrováno do dvou věkových skupin – děti mladší čtyř let a mladiství mezi 15–20 lety (9).

Diagnóza

Již v primární péči musíme mít podezření na invazivní meningokokové onemocnění u těch, kteří mají horečku, třesavku, tonsilofaryngitidu s bolestí v krku a drobné sufuze na kůži a sliznicích. Onemocnění se vyskytuje v malých epidemiích. Někteří nemocní mohou mít meningeální syndrom, ale 50% nemocných sepsí nemusí mít meningitidu. Onemocnění může během několika hodin od prvních příznaků vyústit v selhání životních funkcí. Definitivní diagnózu přináší kultivace typických gramnegativních diplokoků z krve a mozkomíšního moku. Neisserie jsou dobře patrné i při mikroskopickém vyšetření. Pomáhá opět rychlá aglutinace a PCR.

Léčba

Spočívá v aplikaci krystalického G penicilinu. Infuze penicilinu by při podezření na invazivní meningokokové onemocnění měly být zahájeny již v primární péči. Jako u pneumokokových meningitid se aplikuje 200–400 000 IU benzylpenicilinu kalicum/kg/24 hodin rozděleno do 4–6 krátkých nitrožilních infuzí. Infuze mají trvat 15–30 min a koncentrace penicilinu by neměla být větší než 50 000 IU/1 ml plného fyziologického roztoku. Denní dávka PNC u dětí nemá překročit 20 milionů IU. Tyto dávky PNC mohou způsobit změny v hladinách kalie (jde o draselnou sůl), takže kalémie musí být sledována.

Při doložené alergii na PNC je lékem volby injekční cefalosporin III. generace, např. ceftriaxon v dávce 100 mg/kg/24 hod i. v. v 1–2 dávkách. Před první injekcí antibiotika dáváme dexametason 1 mg/kg nebo metylprednisolon 15 mg/kg. Tyto dávky lze podle potřeby opakovat během prvních 24 hodin. Dále jsou kortikosteroidy indikovány jen u hnisavé meningitidy jako prevence hluchoty. Waterhouse-Friderichsenův syndrom může být provázen akutním selháním nadledvin s nutností substituce jejich kortikosteroidní aktivity. Nemocný s invazivním meningokokovým onemocněním musí mít resuscitační péči a hrozí mu diseminovaná intravaskulární koagulace, vas-

kulitida s nekrotizací tkání (ztráty prstů a prstců) a komplikace z multiorganové dysfunkce.

Prevence

Prevence je očkování. K dispozici je však bohužel jen očkovací látka proti séro skupinám A a C. Očkovací látka proti séro skupině B není zatím nikde na světě k dispozici. Tvrdí se, že jde o mimořádné očkování, které by mělo být prováděno jen ze zvláštních indikací (branci jsou u nás očkováni od roku 1996) a patří do rukou epidemiologů (očkování ohrožených jedinců v případě malých epidemií). Jsou obavy, že plošné očkování proti séro skupinám A a C by mohlo vést k selektivnímu tlaku a vzestupu nepreventabilních infekcí vyvolaných meningokoky B. Cestující do tzv.

meningitického afrického pásu (rovníková Afrika) by měli být očkováni proti meningokokům Y a W135, které jsou nejčastějšími vyvolavateli invazivních onemocnění v uvedeném regionu. Proti meningokoku A a C by měly být očkovány děti s riziky stejnými, jaká byla uvedena u mimořádného očkování proti pneumokokům.

Přes uvedené epidemiologické výhrady je v praxi obtížné očkování proti séro skupinám A a C odmítnout rodičům, kteří o ně žádají pro své děti. Doporučujeme v takovém případě očkování provést, není-li nějaká obecně platná kontraindikace. Je však třeba upozornit, že po očkování jsou schopny tvořit protilátky až děti starší dvou let a postvakační imunita trvá jen tři roky (13).

Literatura

1. Motlova J, Bicova R, Kriz P. Distribution of Streptococcus Pneumoniae in the Czech Republic and detection of type-specific pneumococcal antibodies by ELISA. In: Streptococci and Streptococcal Diseases: Entering the new Millennium. Eds. Martin DR and Tagg JR New Zealand 2000: 789-792.
2. Hobstová J, et al. Klinické zkušenosti s diagnostikou a léčbou hnisavých meningitid u dětí v letech 1991-1999. Čes Slov Pediat 2000; 3: 139-150.
3. Robinson K, et al. Epidemiology of Invasive Streptococcus pneumoniae Infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for Prevention in the Conjugate Vaccine Era JAMA 2001; 13: 1729-1735.
4. Křížová P, Lebedová V, Beneš Č. Surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae b* v České republice v roce 1999. Část I. Výsledky analýzy surveillance dat. Zprávy Centra Epidemiol. Mikrobiol 2000; 9(5): 202-206.
5. Křížová P, Lebedová V, Beneš Č. Výsledky surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae b* v České republice v roce 2000. Zprávy Centra Epidemiol. Mikrobiol 2001; 10(4): 144-147.
6. Kriz P, Bobak M, Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal diseases in children: a population based case-control study. Arch Dis Child 2000; 83: 117-121.
7. Křížová P. Hemofilové vakcíny a jejich použití v České republice. Pediatrie pro praxi 2001; 2(1): 13-15.
8. Novák I, Dedek V, Hrdlička J, Fajt M, Halász O, Hrala P. Epiglottitis acuta u dětí v České republice. KMIL 1998; 2: 74-75. ISSN 1211-264X.
9. Křížová P. Invazivní meningokokové onemocnění. Pediatrie pro praxi 2001; 2(2): 74-78.
10. Křížová P, Kalmusová J, Musilek M. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2000. Zprávy Centra Epidemiol Mikrobiol 2001; 10(3): 112-116.
11. Novák I. Invazivní hemofilové infekce u dětí. Čs Pediat 2000; 9: příloha-s.VI. ISSN 0069-2328.
12. Rosenstein N, et al. Medical Progress: Meningococcal Disease. N Engl J Med 2001; 18: 1378-1388.
13. Begg. Meningococcal meningitis-epidemiology and option for control. Vaccines: Children&Practice 1998; 1: 9-12.

Dotazy do rubriky
OTÁZKY A ODPOVĚDI
můžete psát také na
www.solen.cz

DOTAZY DO RUBRIKY OTÁZKY A ODPOVĚDI

Vážení čtenáři, rádi bychom Vám zprostředkovali odpověď na jakýkoliv problém, se kterým se můžete ve své ordinaci setkat. Zveřejněním konkrétní odpovědi od osobnosti, která má s danou tematikou dostatečné zkušenosti, může pomoci i dalším lékařům. Proto bychom chtěli prostřednictvím tohoto dotazníku poprosit o Vaše dotazy.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Kontakt na redakci: Solen, s.r.o., Radošovec 672, 798 52 Konice
fax: 0508/396 099, e-mail: dokoupilova@solen.cz, telefon: 0508/397 457