

SOUBORNÝ REFERÁT

Meningokokové infekce v dětském věku

Meningococcal infections in childhood

Hana Roháčová

Klinika infekčních nemocí,
Fakultní nemocnice Bulovka,
Praha

SOUHRN

Roháčová H. Meningokokové infekce v dětském věku

Onemocnění vyvolaná meningokoky patří k nejnebezpečnějším infekcím, které mohou postihnout člověka ve kterémkoliv věku. Největší výskyt je ale ve dvou věkových skupinách, a sice u malých dětí do 4 let věku a dále u adolescentů, kteří jsou považováni za nejrizikovější skupinu nejen z hlediska možného onemocnění, ale i zdroje infekce do okolí v případě nosičství *Neisseria meningitidis*.

Incidence meningokokových onemocnění na území České republiky není vysoká. V roce 2023 bylo hlášeno pouze 17 invazivních meningokokových onemocnění.⁽¹⁾ Spektrum klinických projevů je široké. Onemocnění lze rozdělit na neinvazivní a invazivní. Právě u nich průměrná smrtnost dosahuje 10 % a těžké následky postihují 20 % nemocných.⁽²⁾ Jedinou ochranou, která může zabránit onemocnění, je tedy očkování. K dispozici jsou již očkovací látky proti séro skupinám A, C, W, Y a B.

Klíčová slova: meningokokové infekce, klinický průběh, léčba, ochrana kontaktů

SUMMARY

Roháčová H. Meningococcal infections in childhood

Meningococcal infections count among the most dangerous infectious conditions that may affect humans regardless of their age. Anyway, the age groups at highest risk are children up to age 4 years, and adolescents. Adolescents are not only at risk of being infected but also to become source of infection for the contacts when serving as carriers of *Neisseria meningitidis* infection.

The incidence of meningococcal infections in the Czech Republic is not high. In 2023 there were 17 cases of invasive meningococcal diseases confirmed.⁽¹⁾ The spectrum of clinical expression is broad. The illnesses may be divided into noninvasive and invasive. In invasive, their mortality rate reaches 10% and severe sequelae 20%.⁽²⁾ The only protection that can prevent illness is vaccination. There are now vaccines available against serotypes A, C, W, Y, B.

Key words: meningococcal infections, clinical course, therapy, contact protection

Korespondenční adresa:

MUDr. Hana Roháčová, PhD.
FN Bulovka
Budínova 2
180 00 Praha 8
hana.rohacova@bulovka.cz

ETIOLOGIE

Vyvolavatelem meningokokových infekcí je gramnegativní diplokok *Neisseria meningitidis*, který se vyskytuje ve 13 séro skupinách. Do séro skupin jsou meningokoky zařazovány podle antigenních vlastností polysacharidového pouzdra. U některých meningokoků však nelze antigenní skupinu zjistit. Označují se jako polyaglutinabilní a jsou zodpovědné spíše za lehčí onemocnění respiračního typu a bývají zachycovány často také u zdravých nosičů. U adolescentů

se pohybuje nosičství mezi 24–37 %, v dospělosti klesá pod 10 %. Průměrná délka nosičství je 9,6 měsíce.^(3,4) Svému nosiči meningokok nepůsobí žádné potíže a nález meningokoka ve výtěru z hrdla není také důvodem k léčbě. Za 80 % onemocnění, která jsou označována jako invazivní meningokoková onemocnění, jsou zodpovědné séro skupiny A, C, B, W, Y. Séro skupiny A, B, C vyvolávají 90 % invazivních onemocnění. Za zbylých 10 % jsou odpovědné skupiny W a Y.⁽⁵⁾ Na území České republiky v současné době převládá séro skupina B,



Obr. 1: Kožní projevy meningokokové sepsie u 14leté dívky

méně se vyskytuje séro skupina C.⁽⁶⁾ Ostatní séro skupiny jsou zachycovány jen výjimečně. Ve vyspělých zemích je incidence meningokokových onemocnění uváděna v rozmezí 0,9–1,5 případu na 100 000 osob; v zemích s nízkým standardem však tento poměr představuje až 1000 meningokokových onemocnění na 100 000 obyvatel.⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGIE

K nákaze dochází vzdušnou cestou. Zdrojem může být nemocná osoba či zdravý nosič. Meningokoky patří mezi běžné komenzály osidlující horní respirační trakt. Meningokokové infekce se vyskytují pouze u lidí. Na vznik onemocnění a jeho tíži mají vliv jak faktory endogenní, tak exogenní. Z vnějších faktorů jde o stav prostředí, jako je nízká vlhkost a prašnost, zakouřené prostředí, velká koncentrace osob. Průběh onemocnění je ale ovlivněn i genetickou výbavou postiženého, neboť je známo, že existuje genetický polymorfismus receptorů, které jsou odpovědné za vazbu lipopolysacharidů meningokoka, proteinů zvyšujících průnik bakterií do tkání, uplatnit se mohou i defekty komplementu.⁽⁸⁾ Konečně roli hrají i vlastnosti samotného meningokoka, respektive jeho faktory virulence a schopnost invazivity.

PATOGENEZE

Neisseria meningitidis je bakterie, která je velmi dobře citlivá na celou řadu antibiotik. Přesto i přes včasnou a správnou léčbu se po kontaktu s touto bakterií u některých jedinců

rozvine významná systémová zánětlivá odpověď, která vede k rozvoji těžkého polyorgánového selhání. Vyvolatelem této reakce je endotoxin, který je hlavní komponentou v ze-
vní membráně meningokoků. Má zásadní význam při rozvoji fulminantních sepsí a meningitid. Je jím aktivována řada mediátorů zánětu včetně cytokinů, které pomáhají zastavit infekci, zároveň však vedou k poškození orgánů. Je také aktivována koagulační kaskáda, což může vést k rozvoji diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC).

KLINICKÝ OBRAZ

Onemocnění se může projevovat od banálních faryngitid až po jednu z nejtěžších a nejrychleji probíhajících infekčních onemocnění, která mohou člověka usmrtit. Invazivní meningokoková onemocnění (IMO), jakými jsou meningokokové meningitidy a především meningokokové sepsie, mohou skončit fatálně i při odpovídající léčbě během několika hodin od počátku příznaků. Vyvolatel těchto infekcí je dobře citlivý na řadu antibiotik, ale v organismu dochází při infekci meningokokem k těžkým zánětlivým změnám, které mohou pokračovat i po jeho eradikaci. Možné poškození tkání, rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie, polyorgánové selhání mohou vést k celoživotním následkům a limitují i přežití nemocného.⁽⁹⁾ Meningokok může být vyvolatelem několika klinických jednotek. Některé z nich mají lehký průběh a jsou léčbou dobře ovlivnitelné. Patří mezi ně zánět nosohltanu, pneumonie, bronchitida, vzácněji otitida, konjunktivitida. Meningokok může být vyvolatelem i artritidy, endokarditidy, myokarditidy, apendicitidy.



Obr. 2: Projevy meningokokové sepse. A – počínající projevy cévního uzávěru dolních končetin u 16letého chlapce. B – pokročilé projevy poruchy cévního zásobení dolních končetin, nekrotické změny si vyžádaly oboustrannou amputaci dolních končetin pod koleny.

Popisována je také chronická meningokokcémie provázená artralgiemi, relabujícími horečkami a vyrážkou. Prognóza je příznivá.⁽¹⁰⁾

Naopak IMO, mezi něž patří meningokoková meningitida a sepse nebo smíšená forma meningitidy se sepsí, mají prognózu daleko horší. Smrtnost na tyto infekce dosahuje vysokého procenta – průměrně zemře 10 % postižených IMO.^(11,12) U meningitidy činí smrtnost 2 %, u sepse spojené s meningitidou 10 %. Avšak u sepse je smrtnost udávána mezi 25–50 % a v případě průběhu spojeného s krvácením do nadledvin je i při adekvátní léčbě prognóza nepříznivá téměř ve 100 % případů. Syndrom je označován jako Waterhouseův–Friderichsenův (WFS).

Při postižení mozkových blan, tedy při meningokokové meningitidě či meningokokové sepsi, začínají příznaky většinou z plného zdraví. Stav nemocného se dramaticky změní během několika hodin. Někdy předchází krátké předchorobí s chřipkovitými potížemi, jako jsou artralgie, myalgie, pálení v nosohltanu či řídká stolice. Meningitida, jak bylo popsáno, má prognózu nejpriznivější, i když zpočátku vypadá nejhroživěji. Je provázena rychlou poruchou vědomí, horečkou, meningeálním syndromem. U malých dětí mohou být příznaky poněkud odlišné, stejně jako u purulentních meningitid jiné etiologie. Úvodně může být přítomna hypotermie, neklid, zvýšená dráždivost či naopak spavost. Při IMO se objevují projevy krvácení v podobě petechií nebo sufuzí. Těch je však většinou daleko více u pacientů se sepsí, při níž může být stav vědomí alespoň zprvu bez alterace (obr. 1 a 2). Nutno zdůraznit, že při jakýchkoliv projevech krvácení do kůže má být zvažována jako jedna z prvních variant právě meningokoková infekce

pro nutnost zahájení rychlé a cílené léčby. Při centralizaci oběhu dochází k vazokonstrikci spojené s chladnutím akrálních částí a cyanózou. Při infekci dojde k rozvoji bouřlivé systémové zánětlivé odpovědi, která vede k rozvoji DIC, mikrotrombům kapilár. Porucha krevního zásobení může vyústit až v odumírání kůže a akrálních částí těla. Popisovány jsou amputace končetin, nosu, uší.

LABORATORNÍ NÁLEZY A DIAGNOSTIKA

Mezi běžné nálezy patří vysoké parametry zánětu (hladina C-reaktivního proteinu – CRP, prokalcitoninu), leukocytóza s převahou polynukleárních buněk. V prvních hodinách rozvoje onemocnění však tyto hodnoty mohou být i normální nebo jen lehce zvýšené. S rozvojem DIC se objeví prodloužené koagulační časy, snížená hodnota antitrombinu III a další. Při meningitidě je v mozkomíšním moku nalézán obraz hnisavého zánětu s tisícovými hodnotami polynukleárních leukocytů, sníženou až nulovou hladinou cukrů, zvýšenou hladinou bílkoviny a laktátu. Při mikrobiologickém vyšetření je možný záchyt vyvolávajícího patogenu v hemokultuře či v mozkomíšním moku, kde již při nátěru na sklíčku mohou být patrní gramnegativní diplokoky. Krev i mozkomíšní mok je možno vyšetřit na přítomnost meningokoka pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR). Tato je pozitivní i určitý čas po podání antibiotika, kdy se kultivace bakterie již nemusí zdařit. K tomu může dojít například po podání již několika dávek antibiotika. Též se lze pokusit o záchyt meningokoka z kožních lézí, ať již pomocí PCR, či kultivací.

LÉČBA

Léčba meningokokových infekcí musí být co nejrychlejší. Antibiotikum má být podáno prakticky okamžitě při vyslovení podezření na meningokokovou infekci. Vzhledem k tomu, že zpočátku nemusí být jasné, jaké agens je příčinou onemocnění, jsou lékem volby cefalosporiny třetí generace (cefotaxim, ceftriaxon) podané intravenózně. Po ozřejmění patogenu je možno přejít na podávání krystalického penicilinu. Je však nutno zdůraznit nezbytnost včasného podání první dávky. Meningokok je schopný uvolnit značné množství endotoxinu, který spustí zánětlivou kaskádu. Přestože je bakterie antibiotickou léčbou brzy zlikvidována, mohou pokračovat dále zánětlivé procesy i rozvoj DIC, což vede k selhávání životně důležitých orgánů.

Nedílnou součástí léčby je proto podávání protišokové léčby, udržování krevního oběhu, podávání antiedémové léčby při edému mozku, komplexní terapie DIC, udržování vnitřního prostředí.

ZÁVĚR

Invazivní meningokoková onemocnění patří k nejrychlejší a často k nejdramatičtější probíhajícím infekčním onemocněním vůbec. Mohou dítě nebo i mladého a dosud zdravého člověka usmrtit ve velmi krátké době, proto je třeba, aby těmto onemocněním byla věnována patřičná pozornost. I při rychlé a správné léčbě se někdy nepodaří zvrátit nepříznivý vývoj onemocnění. |

LITERATURA

1. **Informační systém infekčních nemocí.** Dostupné na: <https://www.uzis.cz>
2. **WHO.** Factsheet No. 141. 2015. Dostupné na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>
3. **CDC.** Pinkbook: Meningococcal Disease. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>
4. **Van Deuren M, et al.** Clinical Microbiology Reviews. 2000: 144–166.
5. **Sabra A, Benger J.** Meningococcal disease in children: a clinical review. Turk J Pediatr 2011; 53: 477–488.
6. **Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Státní zdravotní ústav v Praze.** Kumulativní surveillance dat IMO za období 2013–2022.
7. **Brouwer MC, Read RC, Van de Beek D.** Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010; 10: 262–274.
8. **Křížová P.** Med praxi 2020; 17(5): 317–320.
9. **Sadarangani, et al.** Clin Infect Dis 2015; 60: e27–35.
10. **Gammelgaard LK, Colding H, Hartzen SH, et al.** Meningococcal disease and future drug targets, CNS Neurol Disord Drug Targets 2011; 10: 140–145.
11. **WHO.** Factsheet. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/meningitis>
12. **Hamborsky, et al.** Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 14th ed. 2015: 331–46.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

Výbor pro vzdělávání (Committee for Education) Evropské dětské infektologické společnosti (ESPID) nabízí vzdělávání cestou svého edukačního portálu: <https://education.espid.org/espid/>

Tento portál v angličtině nabízí:

1. **Online kurzy pro infektology, budoucí infektology, ale také praktické dětské lékaře a pediatri v ostatních specializacích**
 - Očkovací kurz (Wiser Immuniser)
 - Kurz kongenitálních infekcí (Congenital and perinatal infections)
 - Kurz předepisování antibiotik a jejich stewardship (Antibiotic management)

Committee for Education má také na starosti:

1. **Spravování a rozšiřování mapy evropských i světových center, která nabízejí možnosti klinických či výzkumných postgraduálních aktivit v oblasti dětských infekčních chorob**

2. Interaktivní online aktivity

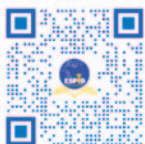
- Virtuální infektologické vizity (Case Rounds) každý měsíc
- Virtuální Journal Club a Kvíz každý měsíc
- Research café pro diskuzi a hledání partnerů ve výzkumu

2. Žádosti o granty na podporu klinického vzdělávání/výzkumu

Část tohoto portálu je přístupná bezplatně pouze vytvořením uživatelského účtu, všechny jsou pak přístupné cestou členství v ESPID (120 Euro/rok).

Podívejte se na náš portál načtením přiloženého QR kódu.

Pro více informací neváhejte kontaktovat členku výboru Annu Stanzelovou (anna.stanzelova@gmail.com), Young Espid Country representative pro Českou republiku, MUDr. Jitku Bolchovou (jitka.bolchova@bulovka.cz) či přímo Committee for Education (committeeeforeducation@espid.org).



Se srdečným pozdravem, Committee for education
MUDr Anna Stanzelová