

KAZUISTIKA

Meningokok v praxi – proč je prevence důležitá?

Meningococcus in practice – why is prevention important?

Jana Váchalová

Ordinace praktického lékaře
pro děti a dorost,
Rokycany a Radnice

Klinika infekčních nemocí
a cestovní medicíny,
Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Váchalová J. Meningokok v praxi – proč je prevence důležitá?

Invasivní meningokoková onemocnění patří mezi nejzávažnější infekční onemocnění s vysokou smrtností a četným zastoupením těžkých celoživotních následků u přeživších pacientů. Zákeřností tohoto onemocnění je fakt, že ke vzniku závažného klinického stavu mnohdy dochází často z plného zdraví během několika hodin, přičemž počáteční příznaky jsou většinou velmi nespecifické a nenasvědčují pro rozvoj život ohrožujícího stavu. I pro zkušeného lékaře může být úvodní diagnostika obtížná, o čemž pojednává níže předkládaná kazuistika a zdůrazňuje význam prevence, resp. očkování.

Klíčová slova: invazivní meningokoková onemocnění, séro skupina, klinická forma, očkování

SUMMARY

Váchalová J. Meningococcus in practice – why is prevention important?

Invasive meningococcal disease is among the most serious infectious diseases with high mortality and a high percentage of severe lifelong consequences for patients who survive. The insidious nature of this disease is that a serious clinical condition often develops within hours from apparent good health, and initial symptoms are usually nonspecific and do not indicate the development of a life-threatening condition. Even experienced doctors may not recognize this disease in time; therefore prevention, vaccination respectively, is crucial. The presented article is based on case report.

Key words: invasive meningococcal disease, meningococcus, serogroup, clinical form, vaccination

Korespondenční adresa:

MUDr. Jana Váchalová
Srbova 216
337 01 Rokycany
ordinacevachalova@seznam.cz

ÚVOD

Meningokokové nákazy představují mimořádně nebezpečné stavy s často těžkým až smrtelným průběhem, kdy osud pacienta závisí na rychlosti určení diagnózy a včas zahájené terapii. Klinické projevy mohou být různé, od asymptomatického nosičství přes meningokokovou faryngitidu s možnou bakteriemií až po invazivní meningokokové onemocnění (IMO).⁽¹⁾

IMO zahrnuje tři klinické formy – meningokokovou sepsi, meningitidu a kombinaci obou. Poslední jmenovaná – kombinovaná forma meningokokové sepse s meningitidou – je nejčastěji se vyskytující, a to až u poloviny pacientů, se smrtností 5%. Meningokoková sepse představuje zhruba jednu čtvrtinu IMO, avšak s nejvyšší udávanou smrtností až 25%.

Pokud se při sepsi rozvine prokrvácení kůry nadledvin (tzv. Waterhouseův–Friderichsenův syndrom), umírají téměř všichni pacienti. Asi v jedné čtvrtině případů se vyskytuje i meningokoková meningitida, nicméně s nižší smrtností kolem 2%.⁽²⁾

Méně časté jsou extrameningeální projevy charakteru pneumonie, pleuritidy, artritidy, perikarditidy či myositidy.⁽³⁾ U pacientů s IMO vzniká dle Vyhlášky č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce, povinnost posílání izolátů z primárně sterilního materiálu (krev, likvor, kloubní, pleurální, perikardiální výpotek, purpurové červená kožní léze) do Národní referenční laboratoře (NRL) pro meningokokové nákazy a hlášení výsledků do Informačního systému infekčních nemocí (ISIN).⁽⁴⁾

Původcem IMO je gramnegativní diplokok *Neisseria meningitidis* (meningokok). Mikroba má polysacharidové pouzdro, jehož antigeny jsou vysoce imunogenní a využívají se na výrobu očkovacích látek. Dále obsahuje proteinové antigeny a polysacharidový antigen buněčné membrány, který je zodpovědný za spuštění kaskády reakcí způsobujících septický šok.⁽²⁾ Bohatá genetická a antigenní výbava *N. meningitidis* je ukryta pod polysacharidovým pouzdrům. Díky novým molekulárním metodám (multi-locus sequence typing – MLST, a nejnověji sekvenaci celého genomu, whole genome sequencing – WGS) je možno určovat tzv. hypervirulentní klonální komplexy meningokoků, které ve zvýšené míře působí nejzávažnější klinické průběhy IMO s vysokou smrtností (až 40 %).^(5–9)

KAZUISTIKA

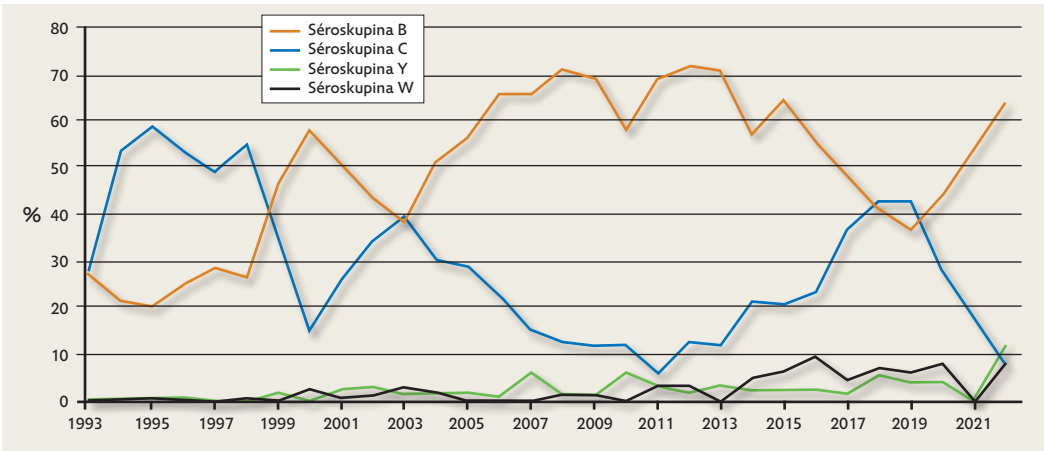
Kazuistika je datována k březnu 2023. Pacientem byl původně zcela zdravý desetiletý chlapec s negativní rodinnou i osobní anamnézou. Chlapec doposud nestonal, byl pouze ve sledování oftalmologa pro strabismus. Byl řádně očkován dle očkovacího kalendáře, navíc s BCG, rotavirovou a pneumokokovou vakcínou. První vyšetření proběhlo předcházející den v ranních hodinách, a to u praktického pediatra pro krátce trvající horečky a bolest hlavy. Stav byl zhodnocen jako virová infekce s doporučením symptomatické léčby. V dalších hodinách došlo k poklesu teplot, nicméně chlapec začal zvracet. Následující den teploty odezněly, avšak přidaly se bolesti svalů, kloubů a závratě. Rodiče udávali změnu chování, popisovali, že „mluvil z cesty“. Proto byl chlapec vyšetřen na pohotovosti. Lékařem byl konstatován pozitivní meningeální syndrom horního i dolního typu a krvácivé kožní projevy charakteru petechií až sufuzí na trupu a končetinách. Z dalších vyšetření byl dostupný výsledek C-reaktivního proteinu 220 mg/l. Vzhledem k těmto nálezům byl aplikován penicilin nitrovalově a pacient byl odeslán prostřednictvím rychlé zdravotnické služby na Klinikou infekčních nemocí a cestovní medicíny Fakultní nemocnice Plzeň. Při převozu byl navíc zjištěn pozitivní antigenní test koronaviru SARS-CoV-2, byl zajištěn žilní vstup, odebrána hemokultura a nitrožilně

Tab. 1: Rizikové faktory pro vznik onemocnění⁽¹³⁾

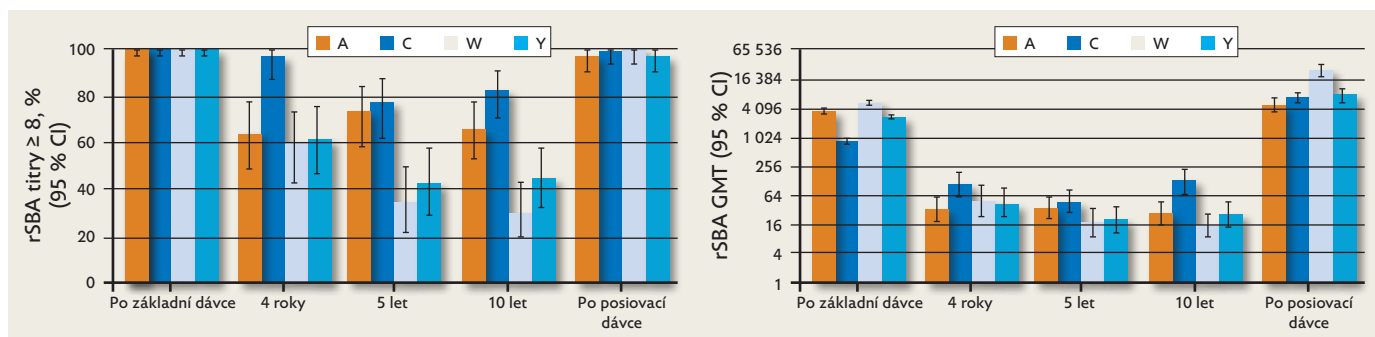
Věk
< 1 rok (nezralý imunitní systém)
< 5 let (dětský kolektiv – předškolní zařízení)
13–25 let (životní styl, psychická a fyzická zátěž)
Životní styl
Alkohol
Kouření
Kolektivy – sport, diskotéky, univerzity
Zdravotníci, cestovatelé
Vyjmenované rizikové skupiny
Pacienti s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny, indikovanou nebo provedenou splenektomií
Pacienti s provedenou autologní nebo alogenní transplantací kmenových hemopoetických buněk
Pacienti se závažným primárním nebo sekundárním imunodeficitem vyžadující dispenzarizaci na specializovaném pracovišti
Pacienti po prodělaném invazivním meningokokovém nebo pneumokokovém onemocnění
Pacienti léčení ecilizumabem

byl podán dexamethason, metamizol a infuze krystaloidních roztoků. Během transportu byl pacient kardiopulmonálně kompenzován, bez alterace vědomí, stěžoval si na bolest hlavy a tlak na hrudi. Meningeální příznaky byly nadále zjevné. Při přijetí na Klinikou infekčních nemocí a cestovní medicíny dominoval významný neklid a strach, měl mírně alterované vědomí. Krátce po přijetí byla provedena lumbální punkce, odebrána krev, včetně hemokultur, a výtěry z horních cest dýchacích. Pro podezření na IMO byl podán cefalosporin III. generace nitrožilně v maximální dávce.

Laboratorní nálezy prokázaly významnou elevaci zánětlivých parametrů a koagulopatii odpovídající sepsi. Likvor vyznačoval purulentní nálezy s mikroskopickým nálezem meningokoka. Do terapie byl přidán krystalický penicilin nitrožilně a pacient byl přeložen na jednotku intenzivní



Obr. 1: Séroskupiny *Neisseria meningitidis* v České republice v letech 1993–2022⁽¹⁰⁾



Obr. 2: Perzistence dostatečného titru protilátek po aplikaci vakcíny Men A, C, Y, W (Nimenrix).⁽¹⁵⁾ Malé děti ve věku 12–23 měsíců byly očkovány jednou dávkou vakcíny Nimenrix a byly sledovány v prodloužených studiích až po dobu deseti let.^(*) Byla rovněž hodnocena odpověď na jednu posilovací dávku vakcíny Nimenrix podanou deset let po základním očkování. Protilátkové titry (rSBA) byly stanoveny jeden měsíc po základní dávce a jeden měsíc po posilovací dávce.

^(*)Některým subjektům byla podána další dávka Men C vakcíny před 6. rokem sledování.

rSBA – test sérových baktericidních protilátek za použití králičího komplementu; GMT – geometrické průměry titrů

a resuscitační péče Dětské kliniky, kde byl invazivně zajištěn a hemodynamicky monitorován. Skiagram hrudníku neprokázal ložiskové změny, jen mírně akcentovanou bronchovaskulární kresbu a rozšíření srdečního stínu doleva. Elektrokardiogram potvrdil sinusovou tachykardii. Echokardiografie prokázala mírný perikardiální výpotek, bez známek srdeční tamponády. Z likvoru i hemokultury byla následně kultivačně potvrzena *N. meningitidis*. K progresi hemoragické diatézy nedošlo, koagulační markery se upravily, chlapec byl trvale oběhově i ventilačně stabilní, bez nutnosti oběhové podpory. Laboratorně došlo k poklesu zánětlivých parametrů. Po překladi na standardní lůžko byla doplněna magnetická rezonance mozku s nálezem odpovídajícím meningoencefalitidě bez průkazu nitrolební komplikace. Ultrazvukové vyšetření břicha odhalilo ascites v dutině břišní v rámci sepse, který postupně regredoval, jiná zánětlivá komplikace prokázána nebyla. Celková hospitalizace pacienta trvala 21 dní.

DISKUSE

Meningokok parazituje na sliznicích dýchacího epitelu člověka. Je popsáno víc než deset séro skupin, z nichž šest působí celosvětově většinu meningokokových nákaz.⁽⁹⁾ Jedná se o séro skupiny A, B, C, W, X, Y, z nichž proti pěti jsou dostupné očkovací látky (A, B, C, W, Y). V České republice převažují séro skupiny B a C (obr. 1).⁽¹⁰⁾ Séro skupiny W a Y mají vyšší smrtnost a možnost atypického průběhu. Zdrojem nákazy

je výhradně člověk, buď nemocný, nebo asymptomatický nosič. Nákaza se šíří vzdušnou cestou, inkubační doba je 2–7 dní, výjimečně až 10 dní.⁽⁹⁾

Ve zdravé populaci je cca 10 % nosičů meningokoka.⁽⁹⁾ Prevalence nosičů je závislá na věku. Nejnižší nosičství, cca 1 %, je u dětí do čtyř let. Stoupá u mladistvých ve věku 15–19 let na 25 %, u mladých dospělých do 25 let až na 35 %. Při kumulaci nosičství 20 % a více nosičů ve skupině se významně zvyšuje pravděpodobnost vzplanutí onemocnění.⁽¹¹⁾ Rizikové faktory pro vznik onemocnění uvádí tab. 1.⁽¹³⁾

Účinnou prevencí chránící před rozvojem meningokokových nákaz je očkování. Zajišťuje nejen individuální ochranu jedince, ale přináší i význam pro očkovanou populaci tím, že snižuje výskyt nosičství a chrání osoby, které očkování podstoupit nemohou. V evropských zemích převažuje séro skupina B, celosvětově se však zvyšuje výskyt séro skupin W a Y. V České republice stále dominují séro skupiny B a C. Tyto skutečnosti reflektují vakcinační strategie, kdy konjugovaná monovakcína proti séro skupině C (Men C) byla nahrazena konjugovanou tetraivalentní Men A, C, Y, W.

Podkladem pro vakcinační strategii v každé zemi jsou validní epidemiologická data. V České republice je specifická věková nemocnost IMO způsobeného séro skupinou B nejvyšší ve věkové skupině 0–11 měsíců, následuje věková skupina 1–4 roky a 15–19 let. Téměř 70 % IMO způsobených séro skupinou B se vyskytuje do 11. měsíce věku, proto je nutné zahájit očkování Men B u kojenců co nejdříve. Specifická věková nemocnost IMO způsobeného séro skupinami A, C,

Tab. 2: Vakcíny proti meningokokovým nákazám, které jsou k březnu 2024 dostupné v České republice^(15–18)

Vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W	Vakcíny proti séro skupině B
Očkování plně hrazené ze zdravotního pojištění, pokud je zahájeno mezi 1.–2. rokem a mezi 14.–16. rokem věku	Očkování plně hrazené ze zdravotního pojištění, pokud je zahájeno do prvního roku a mezi 14.–16. rokem věku
Nimenrix	Bexsero*
MenQuadfi	Trumenba
Menveo	

*vyšší výskyt febrilních reakcí, při simultánním podávání v prvním půlroce života se doporučuje profylakticky podávat paracetamol

Y a W je opět nejvyšší u kojenců do 11 měsíců, dále u dětí 1–4 roky a u adolescentů ve věku 15–19 let.^(9–11) K zajištění optimální ochrany je nutná kombinace Men B a Men A, C, Y, W vakcíny. Česká vakcinologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně ve spolupráci s NRL připravuje a pravidelně aktualizuje doporučení pro očkování proti meningokokovým nákazám. Rovněž se podílí na úpravách legislativy a úhrady meningokokových vakcín.^(13,14) Vakcíny proti meningokokovým nákazám, které jsou aktuálně dostupné v České republice, shrnuje tab. 2.^(15–18) Obr. 2 uvádí až desetileté trvání dostatečného titru protilátek po aplikaci vakcíny Men A, C, Y, W (Nimenrix).⁽¹⁵⁾

ZÁVĚR

Meningokokové infekce představují preventabilní život ohrožující nemoci. V současné době existují vakcíny pokrývající nejčastější séro skupiny vyskytující se v České republice. Zároveň jsou vakcíny v rizikových obdobích plně hrazené ze zdravotního pojištění. Proto je nutno tato fakta s pacienty a jejich rodiči komunikovat a podílet se na tom, aby proočkovanost populace byla co nejvyšší. |

LITERATURA

1. Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: Maxdorf 2011.
2. Dostál V, et al. Infektologie. Univerzita Karlova 2005.
3. Krejčová V, Špičáková K, David J, et al. Nezapomínejme na meningokoka. Čes-Slov Pediat 2021; 76(7): 374–378.
4. Vyhláška MZ č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Dostupné na: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-473>
5. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006; 367(9508): 397–403.
6. CDC. Pink Book: Course Textbook – 14th Edition. 2021.
7. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. J Infect 2020; 81(4): 483–498.
8. Whitaker R, Gomes Dias J, Ramliden M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. Vaccine 2017; 35(16): 2034–2014.
9. Křížová P. Důležitost prevence invazivního meningokokového onemocnění očkováním. Causa subita 2022; 25(2): 31–38.
10. Invazivní meningokoková onemocnění v České republice v roce 2022. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie 2023; 32(3): 119–126.
11. Pellantová, V. IMO u adolescentů. XIII. HVD, 5. 10. 2017.
12. WHO. Wkly Epidemiol Rec 2008; 83(42): 373–384.
13. Odborná doporučení vakcinologické společnosti. Dostupné na: <http://www.vakcinace.eu//doporuceni-a--stanoviska>
14. Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy. Očkování proti meningokokovým onemocněním. Dostupné na: www.szu.cz
15. Souhrn údajů o přípravku Nimenrix
16. Souhrn údajů o přípravku Menquadfi
17. Souhrn údajů o přípravku Bexsero
18. Souhrn údajů o přípravku Trumenba