

MENINGOKOKOVÁ MENINGITÍDA A SEPSA – NALIEHAVÁ PRÍHODA V AMBULANCI

Igor Stankovič

Klinika infektológie a geografickej medicíny, Dérerova FNsP, Bratislava

Oba prejavy meningokokovej infekcie meningitída aj sepsa predstavujú akútne život ohrozujúce stavy, ktoré môžu v krátkom čase vyústiť do smrti jedincov tešiacych sa dobrému zdraviu. Napriek spoločnej etiológii sa výrazne líšia v prognóze prežitia. Príznaky meningokokovej sepsy bez známk ložiskovej infekcie sú často prehliadnuté alebo podcenené a pacient sa dostáva do nemocnice v čase, kedy sa mu nepodarí pomôcť ani na špičkových pracoviskách. Od začiatku ochorenia až po smrť nemusí uplynúť ani 12–24 hodín. Na druhej strane u pacienta s meningokokovou meningitídou bez závažnejších prejavov sepsy a krvácania, kde dominujú príznaky dráždenia mozgových blán, býva správna diagnóza stanovená už v teréne. Klinické syndrómy meningokokového ochorenia sú veľmi variabilné s prejavmi od fulminantného až po chronický priebeh v trvaní niekoľkých týždňov. Včasné rozpoznanie invazívneho meningokokového ochorenia a okamžité podanie antibiotika zabráni fulminantnému priebehu s možným letálnym koncom.

Kľúčové slová: meningokoková meningitída, meningokoková sepsa, Waterhouse-Friderichsenov syndróm, petechie, DIC.

Etiológia

Vyvolávateľom ochorenia je gramnegatívny diplokok *Neisseria meningitidis*. Podľa seroaglutinácie rozlišujeme 13 typov. Ochorenia sú vyvolané v prevažnej väčšine typmi B, C, A a Y.

Epidemiológia

Ochorenie sa vyskytuje na celom svete, vysoká incidencia je najmä v subsaharskej oblasti Afriky. Rezervoárom infekcie je chorý človek alebo asymptomatický nosič. Menšie epidémie sa vyskytujú aj u nás a sú zapríčinené najmä typom C. Typ B má podstatne menší epidemický potenciál a vyvoláva obvykle sporadické ochorenia. Typ A zapríčiňuje epidémie v rozvojových krajinách. Ochorenie sa prenáša priamym kontaktom s chorým najmä kvapôčkovou infekciou pri kašli a kýchaní. Našťastie žiadne z baktérií zapríčiňujúce meningitídu nie sú také kontagiózne ako napr. vírusy zapríčiňujúce nádchu alebo chrípku. Na prenos z človeka na človeka je potrebný dlhodobší, úzky kontakt. *Neisseria meningitidis* je súčasťou bežnej flóry a môže byť prítomná vo výtere z nosohltanu. Prevažne sa však jedná o neinvazívne kmene, ktoré neohrozujú svojho nositeľa ani okolie. Medzi prítomnosťou nosičstva v populácii, ktoré môže dosahovať až 15% a výskytom ochorenia neexistujú spoľahlivé korelácie (1).

Klinický obraz

Inkubačná doba trvá bežne 3–4 dni, ale varíruje od dvoch do 10 dní. Ochorenie začína obvykle náhle, z plného zdravia. Temer vždy sa dá v predchorobí vystopovať nejaká stresujúca udalosť (veľký športový výkon, učenie sa do noci pred skúškami, diskotéka, fyzické, či

duševné vyčerpanie apod.). Niekedy je začiatok pozvoľnejší a pacient si 1–2 dni sťažuje na únavnosť alebo má príznaky faryngitídy. Pod obrazom meningitídy prebieha väčšina prípadov, len 7–10% ochorení ide pod obrazom sepsy samotnej a približne 40% má zmiešaný obraz meningitídy a sepsy (2). Typický klinický obraz predstavuje horúčka, bolesť hlavy, vracanie a zmenený stav vedomia. Prítomnosť petechiálneho exantému svedčí výrazne pre meningokokovú etiológiu meningitídy. Zriedka v klinickom obraze dominuje kóma, ktorá je prejavom meningokokovej meningoencefalitídy. Smrtnosť liečenej meningokokovej meningitídy (1–3%) nie je vysoká v porovnaní s invazívnym meningokokovým ochorením bez meningitídy (viac ako 40–50%). Meningokoková sepsa má iný, menej špecifický klinický obraz ako meningitída a správna diagnóza sa najmä pri prvej návšteve lekára nemusí stanoviť. U väčšiny pacientov je náhle vzniknutá horúčka sprevádzaná triaškou, bolesťami v krížoch, generalizovanými bolesťami svalov a artralgiami. Prakticky u všetkých pacientov sa nakoniec objavia petechie, ktoré v pokročilom štádiu ochorenia pribúdajú a narastajú temer pred očami a splyývajú v sufúzie. Dochádza k rozvoju diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), krvácaniu a šokovému stavu, ktoré vedú k multiorgánovému postihnutiu až zlyhaniu tzv. „domino“ syndróm. Zhoršovanie rýchle progreduje do ireverzibilného stavu a ani komplexná starostlivosť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) nezabráni letálnemu koncu. Zradné býva prechodné zlepšenie po prvých hodinách ochorenia, najmä po poklese horúčky a bolesti po symptomatickej liečbe. Pacienti bývajú z pohotovosti po vyšetrení odoslaní domov. Inokedy sú pre

bolesti brucha odoslaní na chirurgiu a nie sú zriedkavé ani prípady keď bola vykonaná apendektómia.

Bakteriémia sa môže vyskytnúť aj bez sepsy a môže dôjsť k spontánnemu uzdraveniu aj bez antibiotík. V takýchto prípadoch „okultnej bakteriémie“ sa v krvi nachádza len veľmi málo baktérií (3). Zriedkavejšie prejavy meningokokovej infekcie predstavujú fokálne infekcie ako konjunktivitída, septická artritída a purulentná perikarditída. Zriedkavé sú tiež samostatné infekcie respiračného traktu ako pneumónia, epiglotitída alebo zápal stredného ucha (3).

Klinické syndrómy nie sú striktné vyhradené, vyskytujú sa variácie rôznych manifestácií a počas ochorenia môže dôjsť k progresii z jednej formy do ďalšej.

Laboratórne nálezy a diagnóza

Definitívnu diagnózu potvrdí bakteriologický dôkaz *N. meningitidis* zo sterilnej telesnej tekutiny (krv, mozgovo-miechový likvor, synoviálna, pleurálna, perikardiálna tekutina alebo dokonca sufúzia). Už za 20 minút sa dajú meningokoky zistiť latexovou aglutináciou z likvoru, prípadne mikroskopicky nálezom gramnegatívnych dipolokov v nátere z likvoru. Likvorový nález sa nelíši od iných bakteriálnych meningitíd. Nachádzame zrnité polymorfonukleárne leukocyty, zvýšenú hladinu bielkovín – hyperproteinorhachiu a zníženú hladinu cukru v likvore – glykorhachiu. V krvi nachádzame leukocytózu s posunom doľava, zvýšené hodnoty CRP a urýchlenú sedimentáciu erytrocytov. Výsledky hemokoagulačných vyšetrení sa líšia podľa štádia ochorenia. Hladina fibrinogénu spočiatku stúpa neskôr klesá temer k nulovým hodnotám. Nízke hodnoty

trombocytov zvyknú korelovať s prejavmi krvácania. Prítomnosť DIC potvrdí nález D-dimérov respektíve fibrín degradačných produktov.

Kľúč k včasnej diagnóze

Akútne chorý pacient s **horúčkou a petechiami** má obvykle bakteriémiu. Najčastejšou príčinou je meningokokcémia, pre ktorú je charakteristické, že petechie sa objavia do 24 hodín od začiatku ochorenia. Vo včasných štádiách ich možno ľahko prehliadnuť v kožných záhyboch napr. v slabine a v podpazuší. Petechie sú definované ako červené škvrny priemeru menej ako 2 mm, ktoré nevyblednú po zatlačení (sklíčkom). Lézie väčšie ako 2 mm sú klasifikované ako purpura (4).

Výrazná, nezvládnuteľná **triaška**, ktorá vzniká náhle a trvá **10 až 20 minút** je ďalší dôležitý príznak. Svedčí pre bakteriémiu a nie nejaké vírusové ochorenie, kde zimnica a triaška odznejú po niekoľkých sekundách (5). Podobnú triašku vidáme pri cholangitídach, pyelonefritídach alebo endokarditídach.

Bolesti svalov bývajú pri meningokovej meningitíde výraznejšie ako pri iných bakteriálnych meningitídach. Vyskytujú sa na rôznych miestach a môžu byť dominujúcim príznakom, ktorý falošne lokalizuje pacientove ťažkosti a vedie k stanoveniu nesprávnej diagnózy. Abdominálne bolesti často zvädzajú k diagnóze náhlej brušnej príhody. Na našej klinike sme hospitalizovali 18 ročného pacienta s meningokokovou meningitídou, ktorému bola pôvodne diagnostikovaná náhla brušná príhoda a vykonaná apendektómia.

Nauzea a vracanie najmä spolu s bolesťami hlavy a bez hnačky nesvedčia pre gastrointestinálnu infekciu ale sú príznakom infekcie CNS alebo sepsy. Navyše nevýrazná hnačka sa môže pridružiť ako príznak sprevádzajúci DIC.

Terapia

Pacient s meningokokovou meningitídou alebo sepsou musí byť hospitalizovaný na jednotke intenzívnej starostlivosti. Liečba je kauzálna, antibiotická baktericídna. V komplexnej liečbe sa využíva podpora imunity, úprava vnútorného prostredia a v neposlednej miere dostatok infúzií roztokov. Zahŕňa liečbu DIC, protišokovú liečbu a liečbu pridružených komplikácií. Pacient musí mať kompletné hemokoagulačné vyšetrenie včítane stanovenie hladiny antitrombínu-III, monitorujú sa parametre vnútorného prostredia a vitálne funkcie. Najťažšie priebehy s bezvedomím vyžadujú nezriedka umelú pľúcnu ventiláciu.

Penicilín je bezpečný a stále účinný na meningokoky. Treba ho však podávať intravenózne každé 4 hodiny v dávkach okolo 20 mil. j./deň, u detí 200 000–400 000 j/kg/deň. Alternatívou

sú cefalosporíny III. generácie a pri alergií na penicilín chloramfenikol intravenózne a meropenem.

Antibiotická profylaxia

Všetkým členom rodiny žijúcim v spoločnej domácnosti a najbližším priateľom, ktorí boli viac hodín denne v úzkom kontakte by mala byť ponúknutá antibiotická profylaxia. Pod úzkym kontaktom sa rozumie aj spánok v spoločnej miestnosti, bozkávanie a sexuálny kontakt behom posledných troch – štyroch (maximálne 10) dní. Antibiotiká netreba podávať všetkým spolužiakom ani zdravotníckym pracovníkom, ktorí prišli do kontaktu s pacientom. Výnimkou sú tí, ktorí vykonávali resuscitáciu bez ochranných prostriedkov.

Najideálnejším liekom na profylaxiu je rifampicín 600 mg (u detí 10 mg/kg) dvakrát denne po dobu dvoch dní. Alternatívou je ciprofloxacin 500–750 mg jednorázovo. Ciprofloxacin by sa nemal podávať deťom a tehotným ženám. Iná alternatíva, ktorú môžeme podať aj deťom a tehotným ženám je ceftriaxon 5 mg/kg jednorázovo. Určitou nevýhodou je cena a potreba podania intramuskulárne.

V-Penicilín je najmenej vhodný, treba ho podávať 5–7 dní v terapeutických dávkach a hoci dočasne potlačí rast mikroorganizmov zlyháva v eradikácii meningokokov z nosohltana (6).

Prevencia

U nás sa na očkovanie sa používa bivalentná vakcína, ktorá je len proti typom A a C. Účinná imunita sa vytvorí už za jeden až dva týždne po podaní jednej dávky. Vakcína patrí medzi najlacnejšie, poskytuje však ochranu len po dobu dvoch až štyroch rokov. Vakcína tiež nevyvolá spoľahlivú protilátkovú odpoveď u detí mladších ako 2 roky proti typu C, ktorý je u nás spolu s typom B najčastejší.

Vakcína je odporúčaná aj pre cestovateľov do vysoko endemických oblastí ako subsaharská oblasť Afriky, Brazília, Vietnam, India a Nepál (3).

Diskusia

Najdôležitejšie je neprehliadnuť a včas zistiť, že sa jedná o závažné, život ohrozujúce ochorenie. Môže sa prihodiť v každom veku, ale najčastejšie je výskyt u malých detí a potom vo vekovej skupine od 15–20 rokov. Opakovaná návšteva mladého inak zdravého pacienta u lekára behom jedného dňa a obavy rodičov o jeho zdravie sú varovné príznaky svedčiacie pre závažnosť ochorenia. Taktiež pacient, ktorý si sťažuje na dlhšie trvajúcu triašku by mal byť prijatý na pozorovanie do nemocnice. Náhly vznik ochorenia, difúzne bolesti svalov a nebudaj známky dezorientácie by nemali

byť u mladého človeka pričítané len na vrub vysokej horúčky. Temer 20% detí s meningokokovou invazívnou infekciou si v čase stanovenia diagnózy sťažuje na bolesti končatín (7). U každého pacienta s vysokou horúčkou, ktorý vyhľadal lekára hneď prvý deň ochorenia si musíme položiť otázku či sa nejedná o ochorenie zapríčinené meningokokmi. Dôležité je starostlivo vyšetriť celý povrch kože a pátrať po exantéme pripomínajúcom petechie.

Postup praktického lekára

Každý akútne stav s **horúčkou a petechiami** treba považovať za bakteriémiu zapríčinenú meningokokmi (pokiaľ sa nepotvrdí iná príčina). Vo viacerých krajinách (Veľká Británia, Austrália a iné) sa paušálne odporúča pred okamžitým odoslaním do nemocnice podať antibiotiká. Antibiotiká treba podať intramuskulárne prípadne intravenózne. Alternatívne môžeme zvoliť Procain-penicilín 1,5 mil. j. i.m., respektíve ceftriaxon alebo cefotaxim 1–2 g i.v. (i.m.) (5, 8). Pred odoslaním do nemocnice zabezpečíme žilový prístup zavedením kanyly.

Podanie antibiotík zmierni bakteriémiu a tým zníži pravdepodobnosť rozvoja DIC a zabráni progresii ochorenia. Za posledných 20 rokov sme na Klinike infektológie nezaznamenali fulminantný priebeh (Waterhouse-Friderichsenov syndróm) u pacienta, ktorý mal ambulantne ordinované antibiotiká pre stanovenie inej diagnózy, hoci tieto v malej dávke nezabránili rozvoju meningokokovej meningitídy.

Kazuistika

18 ročný študent priemyslovky nebol doteraz vážnejšie chorý. Ochorenie začalo večer so zimnicou a triaškou. Na druhý deň mal teplotu vyše 380C, celý deň preležal v posteli pre bolesti kĺbov a svalov. Na ďalší deň sa zobudil na bolesti hlavy, bolelo ho brucho, trikrát vracal, všimol si výsev exantému po celom tele. Ráno pred deviatou bol vyšetrený lekárom LSPP a so zabezpečeným žilovým prístupom a infúziou bol odoslaný na Klinikum infektológie a geografickej medicíny ako „hypovolémia a vírusová hemoragická horúčka“. Klinický obraz pri prijatí na JIS imponoval ako Waterhouse-Fridrichesonov sy (meningeálne príznaky, rozsiahle petechie až sufúzie na koži trupu a končatín a šokový stav). Bola vykonaná lumbálna punkcia s likvorovým nálezom, ktorý potvrdil podozrenie na bakteriálnu meningitídu. Pri vyšetrení hemokoagulačných parametrov sa zistila disseminovaná intravaskulárna koagulácia ako príčina rozsiahlych petechií a sufúzií (obrázky 1, 2 a 3). Okamžite sme začali s liečbou DIC a podávaním vysokých dávok cefotaximu intravenózne. Pacient dostával koloidné a minerálne roztoky, čerstvú zmrazenú

Obrázok 1. Subkonjunktívny hematóm



plazmu a antitrombín-III podľa monitorovaných hladín. Napriek substitúcii tekutín bolo potrebné udržiavať obeh podávaním vazopresorov. Z krvi a z likvoru bola zistená *Neisseria meningitidis* ako etiologický agens meningitídy. Po vyššie uvedenej liečbe sa stav pacienta podarilo stabilizovať, ustúpili prejavy DIC a na tretí deň vynechávame vazopresory. Pre pretrvávajúce subfebrílie a výraznú leukocytózu sme k vysokým dávkam cefotaxímu pridali aj vysoké dávky kryštalického penicilínu. Na monitore bola zachytená bradykardia, na EKG sa potvrdili známky myokarditídy (obrázok 4). Na RTG snímke hrudníka bol zväčšený tieň srdca (obrázok 5), pri echokardiografickom vyšetrení bola zistená ľahká hypokinéza a dyssynchronia pohybu anteroseptálnej časti ľavej komory a nezávažná trikuspidálna regurgitácia. Priebeh hospitalizácie bol nakrátko komplikovaný polyúriou (viac ako 9L/ 24 hod), ktorá reagovala na podávanie adiuretínu. Pri oftalmologickom vyšetrení zisťujeme centrálnu chorioretinopatiu ľavého oka, ktorá je v štádiu hojenia a koreluje s malým defektom zrakového poľa. Postupne vymizli zvýšené teploty a normalizovali sa zápalové parametre, vymizla polyúria. Pri kontrolnom echokardiografickom vyšetrení došlo k úprave patologického nálezu, na kontrolnej RTG snímke hrudníka je tieň srdca normálny (obrázok 6). Na EKG však pretrvávajú negatívne T vlny v hrudných aj končatinových zvodoch, ktoré svedčia o prekonanej bakteriálnej myokarditíde pri meningokokovej meningitíde. Pri kontrolnej lumbálnej punkcii bol likvorový nález upravený a pacient bol na 22. deň hospitalizácie prepustený domov so záverom: Akútna meningokoková meningitída (suspektný Waterhouse-Friderichsenov syndróm), komplikovaná bakteriálnou myokarditídou, chorioretinopatiou ľavého oka a prechodnou polyúriou. Pacient zostal v prechodnej dispenzárnej starostlivosti kardiológa a oftalmológa. Dá sa predpokladať úprava zdravotného stavu prakticky ad integrum.

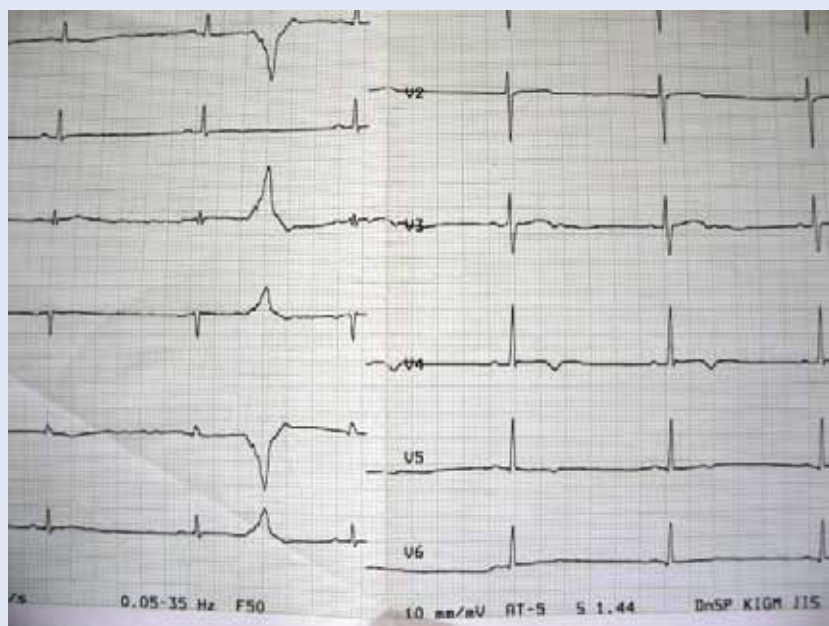
Obrázok 2. Petechie a sufúzie na rukách



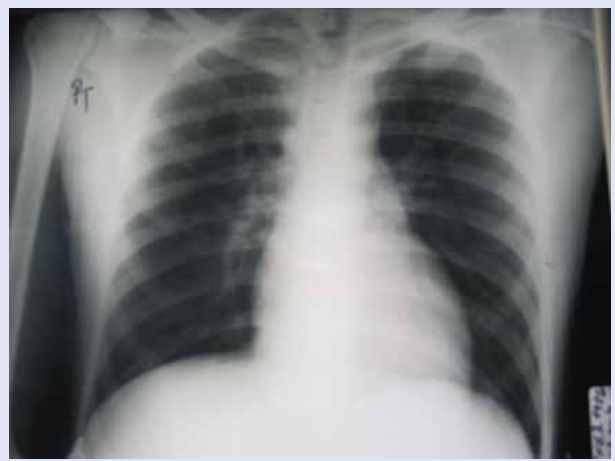
Obrázok 3. Petechie a sufúzie hojace sa chrastami na nohe



Obrázok 4. Znamky myokarditídy na EKG



Obrázok 5. Zväčšený tieň srdca na rtg. snímke hrudníka



Obrázok 6. Normálny tieň srdca na rtg. snímke hrudníka



Uvedená kazuistika poukazuje na malú informovanosť laickej verejnosti, ale aj lekárov, o fulminantnej forme meningokokovej meningitídy. Postup lekára LSPP bol erudovaný a správny. Ak by však rozpoznal pravú diagnózu, mohol okamžitým podaním antibiotika znížiť riziko fatálneho priebehu. Čas, ktorý delil nášho pacienta od prechodu ochorenia do ireverzibilného štádia sa dal rátať na minúty.

Literatúra

1. Roháčová H. Meningokoková meningitída a sepsa. V: Havlík J, Göpfertová D, Marešová M, Vaništa J. Infekční nemoci. 2. vyd. Praha: Galen, 2002: 109–111.
2. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M. Emergency management of meningococcal disease. Arch Dis Child 1999; 80: 290–296.
3. Apicella HA. Bacterial diseases. Chapter 199, Neisseria meningitidis. V: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. vyd. Londýn. Churchill Livingstone, 2000.
4. Wells LC, Smith JC, Weston VC, Collier J, Rutter N. The child with a non-blanching rash: how likely is meningococcal disease? Arch Dis Child 2001; 85: 218–222 (September)
5. Yung AP, McDonald MI. Early clinical clues to meningococemia. MJA, 2003; 178 (3): 134–137.
6. IDEAS Victorian Government Health Information, Australia. Meningococcal infections. <http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook/meningococcal.htm>.
7. Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ, Malley R, Nicholson MK, Kuppermann N. Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. Pediatrics. 2002 Jul; 110 (1 Pt 1): e3.
8. Department of Human Services, Victoria. Advice on meningococcal disease for medical practitioners. Last modified 30 Jan 2002. <http://www.dhs.vic.gov.au/phd/0004048/index.htm>.

OMRON

Merače krvného tlaku pre domáce aj lekárske použitie



Kvalita a presnosť založená na skúsenostiach

Meranie krvného tlaku je veľmi jemná a precízna záležitosť. Spoločnosť OMRON si to uvedomuje a vyvíja najmodernejšie prístroje, ktoré spĺňajú aj tie najvyššie kritériá. Vďaka rozsiahlym a dlhodobým skúsenostiam s technológiami merania krvného tlaku ponúkame trvalú kvalitu a vysokú presnosť, ktorá je u všetkých modelov aj klinicky overená. Na výber máte celý rad prístrojov s manžetou na pažu alebo na zápästie.



OMRON Vám ponúka aj najnovšiu technológiu Jedinečný inteligentný systém nafukovania manžety, ktorý Vám prináša mnoho výhod.



V predaji v zdravotníckych potrebách a lekárňach.