

HNISAVÉ MENINGITIDY NEJMLADŠÍCH VĚKOVÝCH SKUPIN

MUDr. Zuzana Blechová

Infekční klinika, 2. LF UK, Praha

Hnisavé meningitidy nejmladších věkových skupin se odlišují proti dospělému věku nejen spektrem původců infekcí, ale též klinickým obrazem a komplikacemi. Přitom právě ve věkové skupině novorozenců a kojenců dosahují meningitidy nejvyšší specifickou morbiditu i mortalitu. Incidence hnisavých meningitid u dětí se mění v posledních letech dostupností vakcinace proti nejběžnějším patogenům.

Klíčová slova: hnisavé meningitidy, děti, komplikace meningitid, očkování.

Klíčové slova MeSH: meningitída – komplikácie, prevencia a kontrola, dieťa; vakcinácia

Key words MeSH: meningitis – complication, prevention and control, child; vaccination

Neurol. prax, 2006, roč. 7 (3):142-144

Novorozenecké meningitidy

Infekce novorozenců se vyznačují určitými specifickými rysy odlišnými od neuroinfekcí pozdějšího věkového období. Tyto zvláštnosti plynou z nezralosti jednotlivých systémů, především CNS, imunitního systému, gastrointestinálního traktu. Čím je novorozenec nezralější v době porodu, tím je obraz onemocnění méně specifický a tudíž obtížněji diagnostikovatelný. Někdy dochází k vertikálnímu přenosu infekce již v průběhu intrauterinního vývoje. V průběhu virémie nebo bakteriémie matky může transplacentárně dojít k nákaze hematogenní cestou. Ochranné mechanismy plodové vody a děložního hrdla vykazují bakteriocidní aktivitu. Při masivní kolonizaci virulentními mikroorganismy však může dojít k ascendentnímu přenosu infekce z porodních cest. Jiným mechanismem je aspirace do plic novorozence. Nezralost makrofágů v tomto období zvyšuje vnímavost vůči virovým infekcím. Snížená opsonizační schopnost séra zejména vůči gramnegativním bakteriím zvyšuje riziko diseminovaných infekcí. Současně je omezená fagocytóza polymorfonukleárů. Pasivní imunitou je novorozenec chráněn mateřskými protilátkami. Protilátky třídy IgG chrání novorozence s nedostatečnou vlastní imunitou po dobu 3–6 měsíců.

Predispozičním faktorem rozvoje infekce je selhání obranných mechanismů u matky v průběhu gravidity. U nezralých novorozenců se riziko zvyšuje nepřímě úměrně s jeho gestačním věkem, vysoké riziko je u hypotrofičtých novorozenců s vrozenými vadami, porodním traumatem, u invazivních výkonů. Riziko novorozeneckých meningitid se zvyšuje u dětí s vrozenými vadami CNS a rozštěpovými vadami páteře, jako jsou např. spina bifida, meningomyelokéla. K relativně vysoké morbiditě v tomto období přispívá průchod nesterilními porodními cestami.

Etiologie

novorozeneckých meningitid

Vyvolavateli jsou gramnegativní bakterie *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria*

monocytogenes, *klebsiely*, *Proteus spp.*, pseudomonády a salmonely.

Novorozenecké meningitidy vyvolává v 60% *Escherichia coli*, jejíž K antigen je shodný s kapsulárním antigenem streptokoků skupiny B. Inkubační doba trvá od několika hodin po 6–7 dní. Zdrojem infekce je dolní část zažívacího traktu nebo močové cesty matky, asi u 50% žen se jedná o součást fyziologické flóry. Za běžných okolností se novorozenci osídlí tímto kmenem do dvou dnů po porodu stejně jako u streptokoků skupiny B. Infekce se šíří hematogenní cestou, vstupní branou jsou dýchací cesty, pupečník nebo porodní trauma. Enterobakterie se jako původci hnisavých meningitid uplatňují do 3 měsíců věku, později pouze u imunodeficitních osob nebo u infekcí shuntů.

Streptokoky skupiny B, *Streptococcus agalactiae*, kolonizují pochvu 10–40% gravidních žen. Pokud dojde k časné novorozenecké infekci, má charakter sepse s respiračními poruchami a vysokou letalitou. Pozdní forma se projevuje mezi 7. až 30. dnem života jako meningitida a proti sepsi má lepší prognózu.

Listeria monocytogenes se přenese na dítě transplacentárně nebo postnatálně mateřským mlékem. U matky probíhá infekce v graviditě často asymptoticky, event. s bolestmi v zádech a příznaky připomínajícími infekci močových cest. Faktory virulence listerií spočívají v nitrobuněčné afinitě mikrobu a toleranci vůči méně kyselému žaludeční šťávu novorozence. Listerie secernují invazivní protein listeriolysin 0, který způsobuje hemolýzu. Infekce probíhá perakutně pod obrazem sepse s charakteristickými granulomy na kůži a orgánech, až v pozdním stadiu dojde k meningitidě, s možným rozvojem hydrocefalu a psychomotorické retardace. Častěji se však infekce po několika dnech až týdnech života projevuje pouze jako listeriová meningitida. Její prognóza je nepříznivá, umírá 10–60% nemocných.

Z méně obvyklých patogenů novorozeneckého věku stojí za zmínku *Proteus sp.*, jenž způsobu-

je meningitidy zpravidla s infaustním průběhem. Dochází při ní k tvorbě mnohočetných mozkových abscesů.

Pozdní novorozenecké meningitidy se zpravidla projeví po 7.–10. dnu života. Mohou být důsledkem nozokomiálních infekcí. Zdrojem patogenů bývají ruce matky, ošetřující personál, kontaminované předměty, invazivní vstupy či kanylace. Jako patogenní se uplatňují mikroby s vysokým podílem rezistence vůči běžné léčbě, např. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.* Vyznačují se vzhledem k terapeutickým obtížím poměrně nepříznivou prognózou.

Vzácně mohou způsobovat meningitidy novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností mykotická agens *Candida sp.*, *Aspergillus fumigatus* nebo *Cryptococcus neoformans*.

Klinický obraz novorozeneckých meningitid

je necharakteristický a nelze jej často odlišit od sepse. Může probíhat perakutně nebo naopak protražovaně. Líné sání s oploštělou váhovou křivkou může být zpočátku jediným klinickým příznakem. Častěji jsou pozorovány poruchy termoregulace s hypotermií než horečka. Změny svalového tonu mohou mít charakter hypotonie nebo hypertonie. V manifestních případech mají novorozenci různě vyjádřenou poruchu vědomí. Jsou letargičtí, spaví nebo naopak podráždění, jejich pláč má charakter bolestivého kočičího křiku. Bledý kolorit může být provázen prolongovaným ikterem s šedožlutým nádechem. Příznaky podráždění mozkových plen bývají vyjádřeny relativně pozdě. Až 2.–3. den obtíží dochází k vyklenutí pulzující velké fontanely, zvracení, křečím, event. stažení zádového svalstva, vzácně opistotonu.

Laboratorní hodnoty mají při infekci v novorozeneckém věku specifické rysy. V krevním obraze může být leukopenie a zejména trombocytopenie. Nelze se spoléhat na signifikantní vzestup C reaktivního proteinu. V mozkomíšním moku nutno

respektovat odlišná fyziologická rozmezí. Hodnota bílkoviny je vyšší v závislosti na gestačním věku a porodní hmotnosti, může být až 1,7 g/l. Počet elementů závisí též na stáří novorozence a jeho hmotnosti, do 1500 g lze nalézt v likvoru 140/3 buněk, z nichž až 60 % mohou představovat polymorfonukleáry. Hnisavé meningitidy mohou mít na počátku normální cytologický nálezy, proto při podezření na neuroinfekci je nutné mikrobiologicky vyšetřovat i likvor bez buněčných elementů. Současně je nezbytný odběr hemokultury, event. dalších dostupných tělesných tekutin, např. moči. Po nasazení antibiotické léčby se lze dodatečně pokusit prokázat původce molekulárně biologickými metodami z krve i mozkomíšního moku metodou PCR.

Neprodleně nasazená antibiotická léčba je nezbytná. V případě podezření na infekci a současnou kontraindikaci lumbální punkce např. pro kardiopulmonální nestabilitu či výrazný edém mozku, je nutno postupovat tak, jako by se jednalo o hnisavou meningitidu. Vyšetření likvoru lze odložit do fáze stabilizace nemocného o 12–24 hodin. Lékem volby je v novorozeneckém období kombinace cefalosporinu 3. generace a ampicilinu, který je lékem volby u listeriové meningitidy. Z cefalosporinů se upřednostňuje cefotaxim, ceftazidim je rezervován při podezření na pseudomonádovou etiologii. Ceftriaxon není vhodný vzhledem k nezralosti jaterního parenchymu, protože při své vysoké vazbě na albumin z něj vytěsňuje bilirubin. Zvýšená bilirubinémie se projevuje další progresí ikteru. Intratekální podání antibiotik se rutinně nedoporučuje.

Přes léčebná opatření mají novorozenecké meningitidy závažnou prognózu s úmrtností 30–50 %.

Meningitidy kojenců a batolat

Epidemiologie

Neisseria meningitidis je součástí běžné flóry nosohltanu 10–15 % zdravé populace. Polovina novorozenců má v prvních měsících života protektivní hladinu pasivních protilátek od matky, v tomto období jsou invazivní meningokoková onemocnění málo častá. Od 6 měsíců začíná jejich počet stoupat s prvním maximem do 12. měsíce, zvýšený počet infekcí lze pozorovat do 4 let. V etiologii převažují meningokoky typu B nad sérotypem C, který dominuje u neohroženější věkové skupiny – adolescentů. Protektivní hladiny protilátek jsou u batolat poměrně nízké, vytvářejí se specificky proti jednotlivým sérotypům. Meningokoky se šíří do CNS hematogenní cestou z kolonizovaného nosohltanu. Způsobují primární hnisavé meningitidy. Mohou probíhat bez projevů sepse, takže je nelze klinicky

odlišit od meningitid jiné etiologie. Jejich mortalita představuje 3–5 %. Významně však narůstá, pokud jsou současně přítomny projevy meningokokové sepse (krvácivé projevy na kůži, periferní embolizace, septický šok s multiorgánovým selháním). Prognostický význam vývoje počtu invazivních onemocnění má tzv. věkový index, tj. poměr počtu pacientů nad 4 roky k počtu pacientů 0–4 roky. Pokud stoupá, lze očekávat vzestup počtu invazivních onemocnění. Prognóza nemocného závisí na typu meningokoka a časnosti terapeutického zásahu. V posledních letech se zvyšuje jejich invazivita přítomností hypervirulentních komplexů. V roce 2004 bylo hlášeno v ČR 98 invazivních onemocnění, ale pouze 14,2 % invazivních meningokoků nenáleželo k hypervirulentním klonům.

Haemophilus influenzae osídluje horní dýchací cesty kojenců od 1 měsíce věku. Z toho však více než 93 % je neopouzdřených kmenů s malou invazivitou, jen asi 5 % je invazivní *Haemophilus influenzae b*. Vyvolává meningitidu dětí od 3 měsíců do 5 let, později pouze u imunokompromitovaných osob. Nasofaryngeální nosičství hemofilů (až 80 %) nezvyšuje riziko invazivního onemocnění, jedná se o neopouzdřené sérotypy. Od roku 2001 byla u nás zavedená rutinní vakcinace proti *Haemophilus influenzae b*, které snížilo celkovou nemocnost v průběhu 5 let na pětinu, nejvýrazněji klesá ve věkové skupině 0–11 měsíců a 1–4 roky. V r. 2004 bylo hlášeno pouze 5 meningitid s úmrtím jednoho čtyřletého neočkovaného dítěte. Hemofilová meningitida může být primární i sekundární se zdrojem v respiračním traktu, její typickou komplikací je časté postižení sluchu až hluchota.

Streptococcus pneumoniae je typickým původcem sekundárních meningitid se zdrojem infekce ve středouší, mastoideálních výběžcích, vedlejších nosních dutinách nebo plicích. Již novorozenci jsou kolonizováni jednotlivými sérotypy pneumokoků, z nichž každý přetrvává v nosohltanu 3–4 měsíce, nosičství nesouvisí s invazivním onemocněním. Imunita je specifická proti jednotlivým sérotypům, kterých je více než 90. U kojenců a batolat je nejčastěji izolován typ 6B, kromě něj jsou v nejmladších věkových skupinách nejčastěji izolované sérotypy 3, 19F, 9V, 23F, 1, 14. Pneumokokovou invazivní infekcí jsou ohroženy děti s asplenií a imunodeficitem, zejména s defekty fagocytózy a komplementu. Prevalence jednotlivých sérotypů u neohroženější věkové skupiny do 2 let se výrazně geograficky liší. Úmrtost v nejmladších věkových skupinách představuje až 20 % nemocných.

V České republice byl popsán jeden případ úmrtí dvouletého dítěte na meningitidu způsobenou vzácnou amébou *Balamuthia mandrillaris*.

Klinický obraz kojeneckých meningitid a jejich komplikace

Vlastnosti klinického obrazu meningitid kojenců a batolat vyžadují obezřetný postoj vyšetřujícího, zejména vzhledem k omezené spolupráci nemocného. Bolesti hlavy se mohou projevit neklidem, dráždivostí, nápadná bývá změna chování či naopak letargie. Horečka bývá pouze u 75 % nemocných. Meningeální příznaky bývají vyjádřeny až v batolecím věku, u kojenců zřídka, spíše lze pozorovat vyklenutou, pulzující velkou fontanelu. Kožní projevy provázejí typicky meningokokové sepse, počínaje prchavými exantémy, dále petechie, sufuze, periferní embolizace. U dětí jsou vzácně součástí pneumokokových a hemofilových septických projevů. Tíže poruchy vědomí odpovídá stupni edému mozku. Křeče nebo parézy hlavových nervů jsou v této věkové skupině časté, postihují 10–20 % pacientů. Obrny hlavových nervů mají většinou tranzitorní charakter. Při postižení VIII. hlavového nervu dochází často k přechodné nebo trvalé poruše sluchu, typické pro hemofilové a někdy i pro pneumokokové meningitidy. Vzácněji dochází ke ztrátě zraku postižením II. hlavového nervu.

Subdurální efuze jsou pozorovány u třetiny až poloviny nemocných ve věku 3–18 měsíců. Kolekce subdurálně uložené sterilní tekutiny (hygrom) se nachází nejčastěji ve frontální, při větším rozsahu v parietální a temporální oblasti a bývá často klinicky němá. Vzniká na podkladě vaskulitidy přemosťujících cév. Diagnostikuje se ultrasonografickým vyšetřením hlavy přes velkou fontanelu, event. v indikovaných případech CT. Většinou se spontánně resorbuje v průběhu několika týdnů. Efuze většího rozsahu může způsobit zhoršení stavu se zvracením, neklidem, relapsem horeček, event. křečemi. Chirurgická intervence je indikována pouze u rozsáhlých nálezu. Vzácněji je lze pozorovat též subarachnoidální efuze.

Reboud fever je benigní komplikací zejména nejmladších věkových skupin. Mezi 7. až 10. dnem dojde k opětovnému vzestupu teplot u pacientů s reziduální lymfocytózou, se sanovaným likvorem.

Ventrikulitida je typickou závažnou časnou komplikací novorozeneckých meningitid, zejména kolibacilárních. U dětí starších než 3 měsíce je zřídka. Může být též podkladem pro vznik **obstrukčního hydrocefalu**. Riziko vzniku hydrocefalu se nepřímo úměrně zvyšuje s věkem postiženého kojence. Hnisavý exsudát, který obliteruje úžiny komorového systému, bývá příčinou akutního zánětlivého hydrocefalu. Ve druhém týdnu onemocnění se membrány organizují a vytvářejí jemná echogenní septa. Tvorba sept spolu s reaktivní gliózou představuje riziko vzniku pozdního hydrocefalu obstrukčního charakteru. K rozvoji

pozdního hydrocefalu přispívá i obliterující arachnoiditida s hyporesorpcí likvoru.

Dalšími komplikacemi v akutní fázi mohou být **žilní infarzace**, periarteritida, ischemická a multicystická **pseudomalacie**.

Ložiskovými neurologickými příznaky a opětovným zhoršením stavu s horečkou a poruchou vědomí se může projevit **subdurální empyém** nebo mozkový absces. K jejich diagnostice již není přínosné vyšetření likvoru, ale spíše zobrazovací metody.

Následkem purulentní meningitidy může dojít k **atrofii mozku**. Čím je dítě mladší, tím častěji lze pozorovat trvalé následky infekce, event. psychomotorickou retardaci všech úrovní. Časté bývají **spastické parézy** různého rozsahu a postižení smyslových funkcí. Sekundárně může dojít k rozvoji časně nebo pozdní **epilepsie**.

Shuntové meningitidy

Hydrocefalus je obvykle nutno řešit zavedením ventrikuloperitoneálního nebo ventrikuloatriálního shuntu. Shuntů jsou zvláštním rizikovým faktorem, 10–20% dětí je ohroženo rozvojem sekundární meningitidy. Jejím nejčastějším původcem je *Staphylococcus epidermidis*, méně často *Staphylococcus aureus*, G–bakterie se podílejí zejména u ventrikuloatriálních shuntů až v 35%. Shuntové meningitidy mohou probíhat perakutně s náhlou ztrátou vědomí a známkami nitrolební hypertenze s relativní bradykardií nebo protrahované se subfebriliemi, neprosíváním, apatií, břišní symptomatologií až psychomotorickou retardací.

Závažnost komplikací a následků je nepřímě úměrná věku nemocného. Čím mladší jedinec, tím častější poruchy ve smyslu těžkého trvalého neurologického postižení, psychomotorické retardace, opoždění vývoje. V lehčích případech dochází k přechodnému postižení, event. opoždění vývoje řeči, změnám chování, poruchám soustředění nebo neurovegetativní labilitě. Následkem prodělané meningitidy může být rozvoj sekundární epilepsie, časně nebo pozdní.

Ostatní komplikace pozorované v průběhu meningitid nejmladších věkových skupin jsou součástí klinického obrazu i dospělých a přesahují tím rámec sdělení.

Léčba kojeneckých meningitid

Léčbu je nutno zahájit neodkladně s nutnou monitorací vitálních funkcí nemocného, proto je i při dobrém klinickém stavu indikována hospitalizace na jednotkách intenzivní péče. V iniciální léčbě se používají cefalosporiny III. generace, cefotaxim nebo ceftriaxon, u shuntových meningitid oxacilin nebo vankomycin, při podezření na listeriovou etiologii se přidává ampicilin. Pokud je potvrzen původce meningitidy z likvoru nebo z hemokultury (event. PCR), je vhodná kauzální léčba dle citlivosti mikroba. Pro závažnější průběhy jsou k dispozici další ATB s dobrým průnikem do likvoru, např. cefepim nebo meropenem. K symptomatické léčbě patří intravenózní kortikosteroidy, i když na jejich podání nejsou jednoznačné názory. Signifikantně však snižují riziko poškození sluchu. Ke snížení edému mozku se podává 20% manitol, další léčba zahrnuje doplnění volumu krystaloidy, analgetika, antiemetika, antikonvulziva, event. léčbu DIC. U nejmladších věkových skupin je nezbytně nutné v rámci vyšetření odhalit event. poškození sluchu či zraku vyšetřením evokovaných potenciálů. Délka léčby, hospitalizace a rekonvalescence se řídí stavem nemocného.

Prevence kojeneckých meningitid

Účinná prevence kojeneckých meningitid spočívá v rutinní vakcinaci a ochraně ohrožených jedinců. U novorozenců s nezralým imunitním systémem je nezbytné ošetřování s dodržением všech zásad hygienicko-epidemiologického režimu směřujícímu k zábraně šíření mikrobů, které je mohou ohrozit.

V přenosu infekcí se však mohou uplatnit též potraviny v období gravidity, např. nepasterizované mléko nebo sýry z něho vyrobené, výrobky s plísňovými kulturami či mazlavými povrchy (přenos listeriózy).

Plošná vakcinace proti meningokokům se nedoporučuje. Konjugovaná vakcína je účinná již u dětí do jednoho roku, kdy je však nutno aplikovat dvě až tři dávky. Je účinná proti meningokoku C. Polysacharidová vakcína je indikována až od dvou let věku, jedná se o vakcínu proti sérotypu A+C, nebo tetra vakcínu proti typu A,C,W135, Y. Každé 3 roky je nutno revakcinovat jednou dávkou. Při úvaze o očkování malých dětí, zejména kojenců a batolat, je nutno si uvědomit, že v této věkové skupině převažují meningokoky B,

proti kterým vakcinace není dostupná. Nemluvě o nepřehněném očkovacím kalendáři a jejich značné antigenní stimulaci. Navíc po plošné vakcinační kampani v Anglii se prokázalo, že přetrvávání účinných hladin protilátek trvá u malých dětí kratší dobu. Z těchto důvodů není vhodné ani očkování po dosažení dvou let věku, ale měly by být očkovány starší děti před ukončením školní docházky, kdy narůstá podíl infekcí způsobených meningokokem C, proti kterému lze dlouhodobě chránit podáním konjugované vakcíny. Očkování polysacharidovou vakcínou má opodstatnění u cestovatelů do oblastí endemického výskytu meningokoků (např. subsaharská Afrika).

Očkování proti *Haemophilus influenzae b* je od roku 2001 součástí rutinní vakcinace, jejíž efekt je popsán výše. Aplikuje se současně s vakcínou proti diftérii, tetanu, pertusi ve formě tetra vakcíny nebo alternativně je součástí registrované hexavakcíny (obsahující navíc inaktivovanou polio vakcínu a rekombinantní vakcínu proti hepatitidě B).

Polysacharidová 23 valetní pneumokoková vakcína je určena jedincům starším 5 let s imunodeficitem či asplenií, děti do dvou let po ní netvoří protilátky. Ohroženým kojencům od 2 měsíců věku a batolatům je určena konjugovaná pneumokoková 7valetní vakcína, kterou lze podat simultánně nebo v rámci očkovacího kalendáře. Nejmladším kojencům se podají 3 dávky s boostrem v batolecím věku. Je určena pro děti s imunodeficitem, závažnými chronickými onemocněními či asplenií, u ostatních ji lze doporučit za úhradu.

Závěr

Hnisavé meningitidy nejmladších věkových skupin mají své etiologické a klinické zvláštnosti. Jedná se o onemocnění zřídka, ale zatížená častými komplikacemi a vysokou mortalitou. Přeživší nemocní mají časté trvalé neurologické postižení, poruchy hybnosti, psychomotorickou retardaci, hydrocefalus, epilepsii, poruchy sluchu, změny v soustředění a učení. Vakcinace je dostupná a účinná pouze proti některým jejím původcům, ne všechny vakcíny lze aplikovat již v kojeneckém věku.

MUDr. Zuzana Blechová

Infekční klinika, 2. LF UK Praha
Budínova 2, 180 81 Praha
e-mail: blechovz@fnb.cz

Literatura:

- Beran J, Havlík J. Očkování minulost, přítomnost, budoucnost. Galen 2005.
- Křížová P, Kalmusová J, Musílek M. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2004. Zprávy CEM (SZU Praha) 2005; 14(3): 129–138.
- Křížová P, Lebedová V, Kalmusová J. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae b* v České republice v roce 2003. Zprávy CEM (SZU Praha) 2004; 13(3): 124–127.
- Motlová J. Distribuce sérotypů a séroskupin *Streptococcus pneumoniae* u pacientů s invazivními pneumokokovými onemocněními v České republice v letech 1996–2003: podklady pro vakcinační strategii. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 54; 2005; 1: 3–10.

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practise of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000: 2128–2147.
- Primula R. Možnosti prevence pneumokokových onemocnění konjugovanou vakcínou. Remedia 15, 2005; 3: 299–300.
- Reese and Betts A practical approach to infectious diseases. Lippincott Williams&Wilkins, 5th ed; 2003: 307–312.
- Urbášková P, Motlová J, Zemličková H. Antibiotická rezistence invazivních pneumokoků a jejich sérotypy v České republice. Čas. Lék. Čes. 2004; 3: 178–183.