

Purulentní meningitidy v dětském věku

MUDr. Jiří Havránek¹, MUDr. Miriam Schejbalová², MUDr. Vítězslav Dedek, CSc.¹, MUDr. Martin Fajt¹,
MUDr. Pavel Heinige¹, MUDr. Libuše Polanecká¹, MUDr. Kornel Brosch¹

¹JIRP, Pediatrická klinika 1. LF a IPVZ, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²1. LF UK, Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav hygieny a epidemiologie, Praha

Purulentní meningitida (PM) je velmi závažným akutním bakteriálním onemocněním v dětském věku. S úspěšným zavedením očkování proti *Haemophilus influenzae* jsou nejčastějšími patogeny *Streptococcus pneumoniae* a *Neisseria meningitidis*. PM je skoro vždy systémovým onemocněním, které se šíří z krevního řečiště do meningeálních obalů a mozkomíšního moku. Kojenci a děti mají akutní začátek onemocnění s horečkou, bolestí hlavy s nebo bez ztuhnutí šíje, nauzeou, zvracením, světloplachostí. Některé děti mohou mít poruchu vědomí nebo křeče. Diagnóza je založena na provedení lumbální punkce a vyšetření mozkomíšního moku. Nejdůležitější opatření v celém managementu PM je včasná diagnóza, včasně zahájená léčba s podáváním antibiotik, pečlivé a časté hodnocení pacientova stavu.

Klíčová slova: meningitida, lumbální punkce, léčba, komplikace.

Purulent meningitis in childhood

Purulent meningitis (PM) is a very serious acute bacterial disease in childhood. After successful introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae*, the most commonly seen pathogenic bacteria are *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*. PM is almost always a systemic disease which spreads from bloodstream into meninges and cerebrospinal fluid. Infants and children with purulent meningitis have acute onset of the illness with fever, headache with or without stiff neck, nausea, vomiting and photophobia. Some children may present with altered consciousness or seizures. The diagnosis is based on performing lumbar puncture and on examination of cerebrospinal fluid. The most important measures in whole management of PM are early diagnosis, early treatment with administration of antibiotics, careful and frequent assessment of patient's status.

Key words: meningitis, lumbar puncture, treatment, complications.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(1): 20–24

Úvod

PM je život ohrožující onemocnění, jehož příčinou je zánět meningeálních obalů mozku nebo míchy, který zpravidla současně postihuje i přilehlou mozkovou tkáň. Mezi tři nejvýznamnější vyvolavatele meningitid od kojeneckého věku patří *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typ b (Hib). Od zavedení očkování proti těmto vyvolavatelům incidence purulentních meningitid dramaticky poklesla, u Hib došlo prakticky k eliminaci. Nejčastějším vyvolavatelem PM je v současnosti *Streptococcus pneumoniae*, který postihuje zejména děti mladší 2 let. Predisponujícími faktory jsou respirační infekce, otitis media, mastoiditis, imunodeficience, hemoglobinopatie, úraz hlavy. Ne všechny bakteriální meningitidy mají purulentní charakter, např. borrelie a leptospiry jsou vyvolavatelé typicky serózních meningitid. Tento článek bude věnován problematice PM u kojenců a starších dětí, neonatologická problematika (zde jako vyvolavatelé figurují *Streptococcus agalactiae*, *Enterobacteriaceae* a *Listeria monocytogenes*) není zahrnuta.

Patofyziologie

Bakterie se dostávají do subarachnoidálního prostoru nejčastěji hematogenní cestou.

Jakmile bakterie dosáhnou subarachnoidálního prostoru, dochází k jejich rychlému pomnožení. Složky bakteriální stěny patogena následně spustí intenzivní zánětlivou odpověď hostitele. Uvolněné cytokiny poté iniciují řadu procesů, které v konečném důsledku vedou k poruše hematoencefalické bariéry, aktivaci koagulační kaskády, poškození neuronů a apoptóze. Postižení kortikálních cév vede k edému a proliferaci endoteliálních buněk arteriol, ve venózním řečišti dochází k trombóze a obstrukci průtoku. Výsledkem patofyziologických dějů je rozvoj edému mozku, který dále zhoršuje cerebrální cirkulaci a vede k vzestupu intrakraniálního tlaku. Klinický průběh může komplikovat rozvoj fokálních nebo generalizovaných křečí, které jsou způsobeny výše uvedenými patofyziologickými mechanismy. Těžký edém mozku hrozí rizikem kaudálního posunu středochárových struktur CNS s jejich „uvězněním“ v oblasti tentoria nebo foramen magnum. Pokud tyto změny nejsou léčeny, dochází k dekortikaci a decerebraci a následně rychle k respirační a srdeční zástavě.

Etiologie

Streptococcus pneumoniae (*Pneumococcus*) je grampozitivní diplokok. Pokud se prokáže

v likvoru mikroskopicky, nacházíme ho extracelulárně. Dosud rozlišujeme několik desítek sérotypů, ale nejčastějšími vyvolavateli bakteriémie a meningitidy jsou sérotypy 1, 3, 6, 7, 14, 19 a 23. *Pneumococcus* kolonizuje horní respirační trakt zdravých dětí. Nemoc je obvykle způsobena recentně získaným osídlením. Přenos se z osoby na osobu děje přímým kontaktem, ale sekundární infekce jsou velmi vzácné. Inkubace se pohybuje mezi 1–8 dny. Infekce je častější v zimních měsících, v době frekventních infekcí horních dýchacích cest.

Neisseria meningitidis (*Meningococcus*) je gramnegativní diplokok připomínající tvarem fazoli. Pokud se prokáže v likvoru mikroskopicky, nacházíme ho zpravidla intracelulárně. Na základě rozdílu mezi kapsulárními polysacharidy rozlišujeme několik sérotypů. V Evropě a USA jsou nejčastější sérotypy B, C, Y a W-135. Sérotyp A je nejčastější v rozvojových zemích. Meningokoky kolonizují horní dýchací cesty a přenos z osoby na osobu se děje přímým kontaktem prostřednictvím infekčních kapének, většinou od asymptomatických nosičů. Nosiči nebývají ohroženi invazivní infekcí, protože jsou zpravidla imunizováni. Děje se tak pravděpodobně „cestováním“ meningokoků přes nasopharynx a antigenní

zkříženou reakcí s enterogenní bakteriální flórou během prvních dvou dekád života. Nosičství představuje v podstatě „ochranu“ před invazivní infekcí. Inkubace bývá obvykle < 4 dny, v rozpětí 1–8 dnů. Onemocnění má dva peaky – období mezi 0–4 roky (prevalence tzv. séroskupiny B). Příčinou je pravděpodobně vrozeně nízká hladina protektivního neutrofilního proteinu zvyšující permeabilitu bakterií. Mezi 15–19 lety (prevalence tzv. séroskupiny C) přichází druhý vrchol, který je způsoben změnou sociálního chování a nárůstem „intimních“ kontaktů v tomto věkovém období.

Haemophilus influenzae je gramnegativní kokobacil. Pokud se prokáže v likvoru mikroskopicky, nacházíme ho extracelulárně. Nejčastěji je výskyt u dětí mezi 1 měsícem – 3 roky, které nebyly z nějakého důvodu imunizovány. Po 3. roce věku i neimunizovaní pacienti získávají protilátky proti kapsulárnímu polyribosfátu, které jsou protektivní. Přenos z osoby na osobu se děje přímým kontaktem prostřednictvím infekčních kapének. Inkubační doba je obvykle < 10 dní. Plazmidem zprostředkovaná rezistence k ampicilinu je v důsledku produkce betalaktamáz.

Mezi další vyvolavatele PM patří kmeny *Pseudomonas*, *Serratia* a *Proteus*. Uplatňují se zejména u dětí s imunosupresí. U dětí se zavedeným ventrikuloperitoneálním shuntem můžeme častěji očekávat infekci koaguláza negativními stafylokoky (např. *Staphylococcus epidermidis*) a *Streptococcus viridans*.

Klinika

U kojenců je symptomatologie PM nejčastěji nespecifická. Pozorujeme změnu chování (apatii nebo iritabilitu), nechutenství, zvracení, rozvoj nebo progresi ikteru, poruchu periferního prokrvení. O něco specifičtější může být nález vyklenuté (ev. i pulzující) fontanely, charakteristický vysoce laděný pláč, pisklavý křik, rozvoj křeččí. Zjišťujeme horečku nebo hypotermii. V každém případě afebrilní průběh nebo nález fontanely v niveau nevylučuje diagnózu PM. U dětí > 1 rok můžeme pozorovat tzv. meningeální syndrom. U kojenců se vyskytuje nestandardně. Je charakterizován cefaleou, zvracením, poruchami vědomí, příznaky z podráždění předních a zadních míšních kořenů:

- opozice šíje = dítě se vleže nedovede dotknout bradou hrudníku,
- Brudzinski = pasivní předklon hlavy vyvolá spontánní flexi v kyčelních kloubech,
- Kernig = flexe kyčelních kloubů v pravém úhlu a následně provedená pasivní extenze kolen vyvolá bolest a současně flexi v kyčelních kloubech,

- Lasségue = bolestivá elevace natažených dolních končetin, kdy nedosáhneme 90 stupňů,
- Amoss = při posazení na posteli se dítě samo v sedu neudrží, musí si pomáhat opřením horních končetin,
- spine sign = bolestivost při pokusu o dotknutí se čelem hlavy pokrčených kolen.

U dětí v každém věku však může být průběh nespecifický z důvodu již započaté léčby antibiotiky z jiné příčiny (5). Někdy pacienti mohou přicházet v kritickém stavu s poruchou vědomí a/nebo křečemi. Nálezy, které charakterizují nitrolební hypertenzi, zahrnují vyklenutou a/nebo pulzující fontanelu, alteraci mentálního stavu, hyperreflexii, patologické reakce zornic a poruchu funkce hlavových nervů. Poruchu vědomí hodnotíme podle celosvětově uznávané Glasgow coma scale (GCS). Někteří pacienti mohou mít i známky oběhového selhání. Dráždění senzitivních kořenů míchy způsobuje fotofobii, hyperakuze nebo kožní hyperestezii. Petechie a sufuze na kůži jsou charakteristické pro meningokokovou meningitis, ale mohou se objevit i při infekci Hib. Změny na kůži však mohou být i nespecifické a zahrnují blednutí nebo makulopapulózní erytém. Diferenciální diagnostika meningeálního syndromu vedle neuroinfekcí zahrnuje febrilní stavy nejrůznější etiologie, nejčastěji sinusitidy, pneumonie, vzácně retrofaryngeální absces. Z neinfekční etiologie přichází do úvahy subarachnoidální krvácení nebo expanze v zadní jámě lební.

Diagnostika

Diagnostika u PM musí být rychlá a přesná, je postavena na klinickém obrazu a nálezů v mozkomíšním moku odebraném lumbální punkcí (LP). Cytologické a biochemické vyšetření likvoru svědčí pro purulentní nález. Diagnóza je potvrzena průkazem vyvolavatele v likvoru a/nebo v hemokultuře. Při perakutním průběhu však iniciální nález v likvoru může být nespecifický, nebo dokonce negativní. Teprve s odstupem 24–48 hodin najdeme typický purulentní vzorec.

Charakteristický nález v likvoru svědčící pro PM je:

- opalescentní až zkalený mok,
- Pandeyho reakce pozitivní,
- proteinorrhachie > 1 g,
- stovky, při plně rozvinutém onemocnění však tisíce až desítky tisíc polymorfonukleárů s cca 90% převahou nad mononukleáry,

- snížená glykorrhachie (signifikantní je glykorrhachie < 1/3 hodnoty glykemie, která musí být provedena současně s odběrem likvoru).

Pokud při LP vytéká silně opalescentní až zkalený likvor, nečekáme na výsledky biochemie a cytologie a zahajujeme terapii ihned. Někdy je likvor viskózní do té míry, že může obturovat lumbální jehlu. Při podezření na PM je proto lépe volit jehly s průměrem 20 G. Pokud je likvor krvavý, je výhodné zjistit poměr počtu erytrocytů a leukocytů. Při poměru méně než 500:1 a je-li zároveň likvor po centrifugaci xantochromní, jde pravděpodobně o intrakraniální krvácení. Při poměru nad 500:1 a není-li likvor po centrifugaci xantochromní, jde pravděpodobně o čerstvé krvácení v souvislosti s punkcí. Pokud při LP máme příměs krve, potom lze na 700 erytrocytů odečíst 1 leukocyt a na 1 000 erytrocytů odečíst 10 mg bílkoviny/litr. Při velké příměsi krve bývá výsledek málo validní a je lépe punkci zopakovat.

Převahu polymorfonukleárů nad mononukleáry můžeme rovněž nalézt v iniciálním stadiu serózních meningitid. V tomto případě ale nenalézáme tisícové hodnoty polymorfonukleárů, proteinorrhachie bývá zpravidla do 1 g/l a glykorrhachie nebývá snížena. Diagnózu serózní meningitidy podporuje i nealterovaný klinický stav dítěte. Při sebemenších rozpácích však zahajujeme léčbu cefalosporiny III. generace, jako by se jednalo o klasickou purulentní meningitis. Kontrolní LP v těchto případech provádíme zpravidla s odstupem 24–36 hodin, kdy již nacházíme typický serózní vzorec s převahou mononukleárů.

Normální nález na očním pozadí a fyziologický neurologický nález mají stejnou negativní predikci pro intrakraniální hypertenzi jako CT zobrazení (CT scan). Kontraindikací LP jsou následující stavy: moribundní pacient v těžkém stavu s hypotenzí, respiračním distressem, mozkový absces, tumor CNS a další případy intrakraniální hypertenze, ložiskové neurologické příznaky, protrahovaný křečový stav, anizokorie, infekce v místě předpokládaného vpichu, hemoragická diatéza (m.j. trombocyty pod 50 000 mm³). LP potom provádíme po stabilizaci celkového stavu, po poklesu nitrolebního tlaku. V diagnostice nitrolební hypertenze je rozhodující typická klinická symptomatologie a CT scan. Na prvním místě je ale vždy stabilizace pacienta! S jasnou kontraindikací LP se ale v praxi setkáváme velmi vzácně. Odložení LP nejčastěji vídáme v situacích, kdy velmi suspektní purulentní meningitidu řeší lékař primární péče. Bez ohledu na věk totiž

musí být antibiotická terapie započata co nejdříve. Ideální je zahájení antibiotické terapie do 30 minut od vyslovení podezření na purulentní meningitidu.

Potvrzením diagnózy je průkaz vyvolavatele. Kultivačně vyšetřujeme nejen likvor, ale i krev. V rámci mikroskopie využíváme barvení podle Grama, ale průkaz vyvolavatele nebývá častý. Výtěžnější je kultivace, která je však časově náročnější. Vzorky likvoru a krve inokulujeme na čokoládový a krevní agar. Kultivace likvoru po podání antibiotika může být rychle sterilní. Pokud je patogenem pneumokok, sterilita je možná již za 4 hod., u meningokoka je sterilita možná již za 2 hod., ačkoli můžeme nacházet pleiocytózu, zvýšený protein a pokles glykorrhachie. Latex – aglutinace přináší možnost průkazu antigenů bakteriálních původců v likvoru i krvi při již započaté terapii antibiotiky. Velmi přínosné a jednoduché je vyšetření likvoru na přítomnost antigenu *S. pneumoniae* pomocí kitu NOW *S. pneumoniae* – antigen test kit. Provedení testu je rychlé: vzorek likvoru se kápne na reagenční papírek a v odstupu několika minut lze odečíst výsledek, který má vysokou senzitivitu a 100% specifitu. Moderní metodou je využití polymerázové řetězové reakce (PCR). Nejvíce v rámci tzv. tripple-testu, kdy prokazujeme nejčastější trojici vyvolatelů – meningokoka, pneumokoka a hemofila. Metoda je rychlá, umožňuje diagnostiku i při již započaté léčbě antibiotiky. Nevýhodou je horší dostupnost a vysoká cena.

Dále provádíme krevní odběry. V KO + dif. můžeme prokázat leukocytózu s posunem doleva. Leukopenie s převahou neutrofilů, tyčí, ev. i metamyelocytů je nálezem ještě závažnějším. Upozorňuje na vyčerpání kostní dřeně, a tudíž sníženou obranyschopnost pacienta. Trombocytopenie může souviset s DIC a představuje horší prognózu. V biochemii nacházíme elevaci CRP a prokalcitoninu, dle rozvoje onemocnění i další biochemické odchylky. Zánětlivé parametry však musíme posuzovat obezřetně, neboť při včasném zachytu onemocnění můžeme nacházet jen hraniční hodnoty. Vyšetření CRP a prokalcitoninu je proto nutno opakovat, neboť hodnocení jejich trendů má daleko větší výtěžnost. Astrup může poukazovat na laktátovou acidózu. Stěžejní je komplexní vyšetření koagulačních parametrů, které zejména u meningokokové meningitidy může odhalit počínající DIC. Vyšetřujeme aPTT, INR a Quick, antitrombin III, D-dimery, fibrinogen a trombocyty.

Jakékoli zhoršení neurologického stavu v průběhu PM musí být promptně objasněno. Metodou volby je CT scan, neboť většina CNS

komplikací (mozkový absces, infarkt, mozkový edém, vasculitis, subdurální efuze) má anatomický korelát. U kojenců s dostatečně otevřenou fontanelou může být přínosné i UZV hlavičky přes velkou fontanelu, které může mj. prokázat i současnou ventrikulitidu.

Terapie

Léčbu zahajujeme již při podezření na meningitidu, ideálně po odběru kultur z krve a likvoru. V těžkém stavu LP odkládáme a provádíme ji až po stabilizaci pacienta. Stabilizace pacienta znamená zajištění intravenózního vstupu, oxygenoterapii (nezřídka i intubaci a umělou plicní ventilaci), kontrolu hypotenze. Při nutnosti transportu pacienta do vyššího zařízení musí převoz proběhnout co nejrychleji a v adekvátním zajištění pacienta. Základem je důsledný a opakovaný komplexní monitoring pacientova stavu.

Léčba purulentní meningitidy sestává z antibiotické terapie a podpůrných opatření.

Stabilizace oběhu

Pacienti s purulentní meningitidou často iniciálně přicházejí v šokovém stavu. Septický šok patří mezi distribuční typ šoku a v úvodu vyžaduje adekvátní volumexpanzi. Cílem je dobrá periferní perfuze, tj. kapilární návrat < 2 sekundy a hmatné periferní pulzace, adekvátní hodnota krevního tlaku (hodnoty perfuzního tlaku dle věku, diuréza > 1 ml/kg/hod a absence laktátové acidózy (laktát < 2 mmol/l). Potřeba tekutin je v prvních hodinách infekce velmi vysoká (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008) a pohybuje se mezi 20–60 ml/kg/hod. Během prvních dvou hodin je možné podat až 120 ml/kg a některé prameny uvádějí dávky ještě vyšší. Extrémní zvýšení kapilární permeability (capillary leak syndrom) je dobře známé zejm. během meningokokové sepsy. Meningokoky společně s neutrofily vedou ke ztrátě negativního náboje glykosaminoglykanů v endotelu, albumin ztrácí schopnost retinovat intravaskulární tekutinu. Mohutná volumexpanze společně s poruchou cévní permeability však s sebou nese i riziko vážných komplikací – edém plic, srdeční selhání. Masivní volumexpanzi musí provázet adekvátní zajištění pacienta s možností měřit centrální žilní tlak, invazivně arteriální tlak a často nutnost UPV (ta je m.j. prevencí i léčbou plicního edému). Po stabilizaci stavu nebo v případě nekomplikovaného průběhu tam, kde předpokládáme rozvoj SIADH, volíme restriktii tekutin.

V rámci volby roztoků podáváme krystaloidy i koloidy. Z krystaloidů preferujeme 1/1 FR nebo 1/1 Ringer, z koloidů potom hydroxyetylskroby nebo 5% albumin. Mražená plazma je dnes

rezervována pro korekci koagulopatie, není již volbou jako volumexpander.

Pokud je oběh nadále nestabilní, je nutné co nejdříve zahájit podávání inotropních látek: nejčastěji užíváme noradrenalin a/nebo dopamin.

Antibiotická terapie

Volba antibiotika u dětí starších 4–6 týdnů věku vychází z předpokladu 3 nejčastějších vyvolatelů – *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typ b. Empirickou volbou zůstávají cefalosporiny III. generace. Podáváme ceftriaxon 100 mg/kg/den á 12 hod. i.v. nebo cefotaxim 200–300 mg/kg/den á 6 hod. i.v. Cefotaxim má nižší vazbu na albumin, proto má lepší biodostupnost a méně kompetuje s bilirubinem ve vazbě na albumin (výhoda u novorozenců a mladších kojenců). Ceftriaxon rovněž způsobuje žlučový sludging. Délka léčby se u jednotlivých vyvolatelů liší. Existují určité guideline, ale vždy je třeba délku individualizovat dle klinického stavu pacienta.

Efektivní léčba eradikuje patogena z nasopharyngu již během 24 hod. Největším problémem jsou z dnešního pohledu pneumokoky. U nás citlivost pneumokoka na penicilin a cefalosporiny III. generace je trvale velmi dobrá, ale celosvětově postupně narůstá rezistence jak vůči penicilinu, která se pohybuje mezi 10–60%, tak i vůči III. generaci cefalosporinů (zde se již prokazuje cca 7% rezistence). V USA je proto od r. 2004 doporučena jako empirická volba kombinace vankomycinu s ceftriaxonem nebo cefotaximem. Role nových tříd antibiotik jako např. oxazolidinů (linezolid) je v pediatrii ve stadiu výzkumu. Pro pacienty s meningokokovou meningitidou, kteří mají významnou hypersenzitivitu na β-laktamová antibiotika a nelze zde podat ani penicilin ani cefalosporiny, je stále dobrou volbou chloramfenikol.

Výskyt sekundárních febrilií u pacientů s meningitidou neznamena automaticky selhání léčebného efektu. Příčinou může být flebitida v oblasti intravenózního vstupu, komplikující viróza, léková horečka, rozvoj subdurální efuze.

Kortikosteroidy

V rámci léčebných modalit PM je terapie kortikoidy bezesporu nejvíce kontroverzní. Jednotný názor panuje jen na příznivý efekt steroidů při infekci Hib ve smyslu redukce neurologických následků a postižení sluchu (potvrzeno ve dvojité slepých studiích). Doporučené je podávání dexamethasonu 0,15 mg/kg pro dosí i.v. á 6 hod. po dobu 96 hodin. Dexamethason

podáváme 10–20 minut před podáním antibiotika nebo minimálně současně s jeho podáním.

U pacientů s meningokokovou sepsí je vždy nutno počítat s možnou akutní nadledvinovou insuficiencí (Waterhouseův-Friderichsenův syndrom) a kortikoidy jsou většinou autorů doporučeny. Dávkování je stejné jako u infekce Hib. Ale i zde některé práce neprokazují benefit kortikoidů v léčbě meningokokové meningitidy.

U infekcí *Streptococcus pneumoniae* studie neprokázaly jasný přínos podání dexamethasonu. Zde je diskutována zejména otázka snížení průniku antibiotika do likvoru při jeho podání.

Z obecného hlediska však kortikoidy v uvedených dávkách snižují mortalitu, riziko hluchoty a neurologické následky u purulentních meningitid ve vyspělých zemích (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007).

U purulentních meningitid v novorozeneckém věku kortikoidy nejsou doporučovány.

Antikonvulzivní léčba

Křeče mohou provázet purulentní meningitidu v jejím začátku i v průběhu onemocnění. Křeče zvyšují metabolickou potřebu CNS, zvyšují intrakraniální tlak a přispívají tak k další

dekompenzaci homeostázy v CNS. V rámci léčby křečí na prvním místě zajišťujeme průchodnost dýchacích cest a oxygenoterapii. Jako antikonvulziva přicházejí v úvahu benzodiazepiny, phenobarbital nebo phenytoin, který netlumí dechové centrum.

Antiedematózní léčba

Dle závažnosti nitrolební hypertenze v léčebném schématu využíváme osmoterapii hypertonními roztoky NaCl udržováním trvalé hypernatremie (nejčastěji v rozmezí 150–155 mmol/l), UPV s hyperventilací, thiopental, řízenou hypotermii. Mannitol již nepoužíváme paušálně, ale jen při dekompenzaci stavu s hrozícím rozvojem konu.

Léčba koagulopatie

Nejčastěji zjišťujeme koagulační odchylky při invazivním meningokokovém onemocnění – je zde vysoké riziko DIC, ale možný je pochopitelně rozvoj koagulopatie i v rámci jiné etiologie, nespecificky při septickém šoku jako takovém.

Podání krevní transfuze se doporučuje při poklesu hodnoty hemoglobinu < 70 g/l. Rutinní podávání plazmy s cílem korekce laboratorních abnormalit při absenci klinických známek kr-

Tabulka 1. Délka podávání ATB dle vyvolavatele

Antibiotikum	Délka podávání
<i>Neisseria meningitidis</i>	7 dní
<i>Haemophilus influenzae typ b</i>	10–14 dní
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–14 dní

vácení se nedoporučuje. Podání antitrombinu III se doporučuje s cílem dosažení normálního rozmezí (minimálně 60 %, ale lépe > 100 %). Transfuze trombocytů je doporučena při hodnotě < 5000/mm³ i při absenci klinických známek krvácení nebo při hodnotě 5 000–30 000/mm³ u nemocných s rizikem krvácení. Dosažení vyšší hodnoty trombocytů (> 50 000/mm³) se doporučuje před invazivním výkonem (např. i kanylace centrálních žil).

Léčba proteinem C u dětí s meningokokovým septickým šokem je bezpečná, ale v pediatrii dosud nejsou stanoveny jasná kritéria pro jeho použití a využívá se individuálně u pacientů s vysokým rizikem úmrtí.

Někteří autoři doporučují v rámci léčby DIC tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA). Jedná se o fibrinolytický faktor, který může mít uplatnění jen v některých fázích DIC. Jeho použití s sebou

nese vždy riziko závažného krvácení a jeho indikace musí být dobře zvažena.

Profit z podávání heparinu nebyl potvrzen v kontrolovaných studiích.

Experimentální terapie

V rámci léčby invazivního meningokokového onemocnění se v zahraničí zkoušely a zkoušejí různé cesty experimentální terapie. Asi největší pozornost je zaměřena na využití antiendotoxinových farmak. BPI protein (Bactericidal Permeability Increasing Protein) je normálně obsažen v neutrofilech a neutralizuje endotoxiny po jejich uvolnění. Mezinárodní multicentrická randomizovaná a kontrolovaná studie s rekombinantním BPI proteinem byla nedávno dokončena v některých centrech USA a Velké Británie. Navzdory výraznému snížení mortality a amputací výsledky nebyly statisticky signifikantní. Stejně dopadla i randomizovaná studie s humánními monoklonálními anti-endotoxinovými protilátkami HA-1A, která rovněž prokázala snížení mortality, ale výsledek nebyl dostatečně signifikantní.

Na experimentální úrovni zůstává využití anticytokinů – antagonistů pro receptor IL-1 a protilátky proti TNF (tumor necrosis factor), které nejsou specificky určené pro léčbu PM, ale sepe jako takové.

Komplikace

Nejčastější komplikací PM je rozvoj křečí, které postihují až 1/3 pacientů. Křeče během prvních tří dnů onemocnění nemají signifikantní prognostický význam. Naopak křeče objevující se i po čtvrtém dnu od počátku onemocnění nebo křeče obtížně kontrolovatelné léčbou představují vysoké riziko komplikovaného průběhu a trvalých neurologických následků.

V rámci neurologických následků se setkáváme s hluchotou v důsledku poškození n. VIII, kortikální slepotou, hemiparézami, kvadruparézami, svalovou hypertonií, ataxií, sekundárním epileptickým syndromem, psychomotorickou retardací, poruchami učení, hydrocefalem a cerebrální atrofií. V pozdním průběhu onemocnění se mohou u pacientů objevit fokální neurologické příznaky s horečkou, které vedou k podezření na rozvoj subdurálních efuzí (kolekce sterilní tekutiny v subdurálním prostoru). Subdurální efuze mohou být i asymptomatické a nezanedbávají

trvalé následky, nejčastěji je nacházíme v souvislosti s hemofilovou meningitidou. Sluchové poškození registrujeme u 20–30 % pacientů s hemofilovou meningitidou. U jiných vyvolavatelů meningitidy je hluchota méně častá. Prevencí je včasné podávání dexamethasonu. Porucha sluchu se podílí na psychomotorickém opoždění a poruše řeči.

Dalšími komplikacemi jsou rozvoj SIADH (liiterálně je udáván výskyt až u 80 % pacientů, naše praktické zkušenosti však odpovídají daleko nižší frekvenci) nebo mozkových abscesů (zde častěji opět u imunokompromitovaných pacientů).

Nejzávažnějšími komplikacemi jsou rozvoj septického šoku, selhání oběhu, rozvoj DIC. Z těchto důvodů by měl být každý pacient s purulentní meningitidou nebo s podezřením na ni přijat na jednotku intenzivní péče s možností resuscitačního zajištění včetně umělé plicní ventilace. Indikace UPV v rámci septického šoku se neřídí jen patologickými hodnotami krevních plynů, kritérii jsou i hyperventilace s nadměrnou dechovou prací, rezistentní laktátová acidóza, GCS < 8 b., rozvoj multiorgánového selhání. UPV zahajujeme časně, neboť prolongovaná acidóza nebo respirační distress zhoršují prognózu pacienta.

Prognóza

Špatnou prognózu PM představuje přítomnost hypotenze, šoku, neutropenie, přítomnost DIC, rezistentní MAC, multiorgánové selhání, pneumokoková etiologie (nejvyšší morbidita i mortalita), u meningokokové meningitidy potom sérotyp C a rychlý nástup hemoragických projevů.

Prevence

V rámci epidemiologických opatření při podezření na invazivní pneumokokové onemocnění epidemiolog eviduje klinickou formu onemocnění a případné úmrtí. Dále ověřuje provedení odběru biologického materiálu od nemocného na laboratorní průkaz etiologie a kontroluje, zda nemocná osoba byla v minulosti očkována proti invazivním pneumokokům. Preventivní podávání antibiotik kontaktům není doporučeno.

Epidemiologická opatření týkající se invazivního onemocnění Hib zahrnují čtyřdenní lékařský dohled u dětí mladších 6 let. Rodiče

těchto dětí jsou poučeni o nutnosti kontaktovat lékaře při vzniku příznaků onemocnění, včetně zvýšené teploty. Preventivní podávání antibiotik kontaktům není doporučeno.

U invazivních meningokokových onemocnění je doporučován u kontaktů lékařský dohled po dobu 1 týdne. U kontaktů lékař pátrá po příznacích suspektního meningokokového onemocnění. Při lékařském dohledu je nutné zvláště věnovat pozornost osobám v úzkém kontaktu s nemocným (v rodinách, v internátech) a tzv. rizikovým kontaktům: osoby do jednoho roku, adolescenti a osoby nad 65 roků věku, osoby, u nichž je známa imunodeficience, osoby po předchozím respiračním onemocnění, osoby zeslabené jinou chorobou. Pouhý průkaz *N. meningitidis* není podkladem pro zahájení aplikace antibiotik. Protektivní chemoterapie je indikována u rizikových kontaktů nebo při prvních příznacích, které teoreticky nevylučují suspektní meningokokové onemocnění. Během lékařského dohledu po dobu jednoho týdne od posledního styku s nemocným lékař zjišťuje další eventuální kontakty, u nichž vzniká indikace k okamžitému zahájení protektivní chemoterapie. V České republice je k cílené protektivní chemoterapii doporučen V-penicilin perorálně v terapeutických dávkách po dobu jednoho týdne. Vyšetření nasopharyngeálních a laryngeálních výtěrů u kontaktů zajišťuje epidemiolog nebo lékař provádějící lékařský dohled.

Závěr

PM je velmi závažné onemocnění s vysokou morbiditou i mortalitou. Vzhledem k život ohrožujícím komplikacím, jako jsou septický šok, DIC nebo kardiopulmonální zástava v důsledku terminální fáze intrakraniální hypertenze, musí být každý pacient s podezřením na PM přijat na jednotku intenzivní péče s možností resuscitačního zajištění a UPV. Důraz je kladen na přesnou diagnostiku, adekvátně zajištěný transport, včasnou komplexní léčbu a důsledný monitoring vitálních funkcí a laboratorních parametrů.

MUDr. Jiří Havránek

JIRP, Pediatriká klinika 1. LF a IPVZ, Thomayerova FN
Videňská 800, 140 00 Praha 4
jiri.havranek@ftn.cz
