

Çocuklarda İnvazif Meningokokkal Hastalık: 7 Hastada Klinik Özellikler ve Tedavi Yaklaşımının Değerlendirilmesi

Invasive Meningococcal Disease in Children; Assessment of Clinical Features and Treatment Options in 7 Patients

Eda Kepenekli, Nilden Tuynun, Gönül Tanır

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İnvazif meningokokkal hastalıklar tüm dünyada çocuklarda ve yetişkinlerde, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalık spektrumu, kendini sınırlayan ateşli bir hastalıktan hızlı progresif septik şoka kadar değişebilir. Bu yazıda, invazif meningokokkal hastalık tanılı hastalarımızın klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. 12 aylık bir sürede izlenen, hepsi daha önceden sağlıklı, yaşları 2-68 ay arasında değişen, yedi invazif meningokokkal hastalık olgusunun özellikleri incelendi. Hastaların dördü menenjit, ikisi meningokoksemi ve menenjit, biri meningokoksemi tanısı aldı. Daha önceden sağlıklı bir çocuğu, saatler içinde ölüme götüren invazif meningokok enfeksiyonlu olgularımızda erken antibiyotik tedavisi ile birlikte erken, yoğun ve uygun destek tedavisinin önemi vurgulanmıştır.

(*Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 152-5)

Anahtar kelimeler: İnvazif meningokokkal hastalık, meningokokkal menenjit, çocukluk çağı

Summary

Aim: Invasive meningococcal diseases are among the most important causes of mortality and morbidity in children and adults in all over the world. The spectrum of the disease may vary within a range of a disease restricting itself and a rapidly progressive septic shock. Our aim was to assess the clinical and laboratory characteristics of invasive meningococcal diseases. The features of seven invasive meningococcal disease cases are investigated. of the previously healthy patients aged between 2 and 68 months, during a 12 month period, four of the patients were diagnosed as meningitidis, two of them as meningococemia and meningitidis and one of them as meningococemia. The importance of the early antibiotic treatment and early, intensive, proper support is emphasized in our cases of invasive meningococcal disease which may cause a previously healthy child to die within hours.

(*J Pediatr Inf* 2008; 2: 152-5)

Key words: Invasive meningococcal disease, meningococcal meningitis, children

Giriş

İnvazif meningokokkal hastalıklar tüm dünyada çocuklarda ve yetişkinlerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Meningokoksemi ani başlangıçlı, hızlı seyirli, mortalite hızı yüksek bir bulaşıcı hastalıktır (2). Meningokokkal hastalıklar kış mevsimi daha ön planda olmak üzere tüm yıl boyunca ortaya çıkabilir. Vakaların %50'si 2 yaş altı çocuklar, %25'i ise 35 yaş üstü erişkinlerdir, 15-19 yaş arası genç erişkinlerde de insidans yüksektir (3). Neisseria meningitidis zorunlu insan patojeni olan gram negatif bir diplokoktur. Meningokokkal hücre duvarı polisakkarit kapsül

ile kaplanmış lipid-A içeren lipooligosakkarit yapıdadır. Kapsüldeki antijenik farklılığa bağlı olarak 13 serogruba ayrılmıştır (3). Bunlardan A,B,C,Y ve W135 klinik öneme sahiptir. Özellikle influenza olmak üzere viral enfeksiyonlar, sigara içilmesi ve sigaraya maruziyet, kalabalık yaşam koşulları, alta yatan kronik hastalıkların varlığı, düşük sosyoekonomik düzey ve özellikle kompleman sistem defektleri olmak üzere immün yetersizlikler hastalık riskini artırır (3,4). Meningokokkal hastalık spektrumu, kendini sınırlayan ateşli bir hastalıktan hızlı progresif septik şoka kadar değişebilir.

İnvazif meningokokkal enfeksiyonlar destek tedavisi ve yoğun bakım olanaklarındaki gelişme-

Geliş Tarihi: 17.09.2008
Kabul Tarihi: 01.12.2008

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Eda Kepenekli
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Ankara, Türkiye
Gsm.: +90 532 743 46 17
E-posta: ekepenekli@yahoo.com

lere rağmen tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (4). 1920'den önce meningokokkal hastalıkların mortalitesi %70 lere kadar varmaktaydı(5). İlerleyen dönemlerde sülfonamidler ve diğer antibiyotiklerin keşfi ve destek tedavisi ile fatalite hızları azalmaya başladı (4,5,6). Penisilin G dünyanın birçok bölgesinde invazif meningokokkal hastalığın tedavisinde ilk seçilecek ilaç olmaya devam etmektedir. Eşit olarak etkili alternatifler kloramfenikol, seftriakson ve sefotaksimdir (7).

Ancak uygun antimikrobiyal ajan uygulamalarına ve yoğun tıbbi bakıma rağmen, son 20 yıl içinde fatalite oranları %9-12 arasında değişmek üzere sabit kalmıştır (4,5). Meningokokkal sepsiste ise bu oran %40'a kadar varmaktadır (6).

Çalışmamızda kültürle kanıtlanmış, meningokok enfeksiyonu olan yedi çocuk hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart 2005-Mart 2006 tarihleri arasında invazif meningokokkal hastalık tanısı konulan hastalar alındı. Tüm hastalarda tam kan sayımı, periferik yayma, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi, arteriyel kan gazı, kan kültürü, PT, PTT, fibrinojen, D- dimer düzeyi bakılmıştı. Hemodinamik açıdan stabil olan hastalara başvuruda, olmayan hastalara durumu stabilleşince lomber ponksiyon (LP) yapılmıştı. İnvazif meningokokkal hastalık tanısı, BOS kültüründe ve/veya kan kültüründe N. meningitis üremesi olması ile konuldu. BOS bulguları menenjit ile uyumlu olan hastalar meningokokkal menenjit olarak değerlendirildi (7). Hastalara dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tanısı trombositopeni (trombosit sayısı <150000/mm³), fibrinojen düşüklüğü (fibrinojen düzeyi <250mg/dl), D-dimer yüksekliği (>500 U/L), PT ve PTT' de uzama (sırasıyla >13.2 saniye, >31 saniye) bulgularından en az biri varsa konulmuştu (8).

Rektal ısının > 38.5°C veya < 36°C olması, taşikardi veya persisten bradikardi, takipne varlığı, lökositoz/lökopeni

ve/veya periferik yaymada >%10 çomak bulunması kriterleri arasından biri ısı anormalliyi veya lökosit sayısı olmak üzere en az ikisi olan hastalar şiddetli inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), kan kültüründe üreme olan SIRS' lı hastalara septisemi, sepsis ve kardiyovasküler organ disfonksiyonu olan hastalara septik şok tanısı konuldu. Kardiyovasküler disfonksiyon 1 saatte ≥ 40 ml/kg izotonik IV sıvı verilmesine rağmen kan basıncının yaşına göre normal sınırlara gelmemesi veya kan basıncını normal sınırlarda tutmak için vazoaaktif ilaç gereksinmesi olması (dopamin >5 µg/kg/dak veya herhangi bir dozda dobutamin, epinefrin), metabolik asidoz (baz defisiti >5 mEq/L), uzamış kapiller geri dolum (>5 saniye) varlığı olarak değerlendirilmişti (9).

Hastalara replasman tedavisi olarak DİK varlığında TDP (20 cc/kg/gün), başlangıçta veya izlemde trombosit sayısı <50000/mm³ olanlarda trombosit süspansiyonu, hemoglobin (Hb) <10gr/dl olanlarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmıştı (10).

Bulgular

Bu çalışmada 12 aylık sürede arka arkaya izlenen, hepsi daha önceden sağlıklı, yaşları 2-68 ay arası değişen, üçü kız, dördü erkek 7 invazif meningokokkal hastalık olgusunun özellikleri incelenmiştir. Semptomların başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki sürenin 10 saat ile 48 saat arasında değiştiği saptanmıştır. Hastaların dördü menenjit (Olgu 1, 2, 5, 7) ikisi meningokoksemi ve menenjit (Olgu 3, 4), biri meningokoksemi (Olgu 6) tanısı almıştır. Olgu 4 ve 6' da yaygın peteşi ve purpura bulguları, Olgu 3, 4 ve 6' da septik şok bulguları, bütün olgularda DİK laboratuvar bulguları vardı. Olguların dördünün arteriyel kan gazı normaldi. Olgu 3 ve 4' de kompanse metabolik asidoz, Olgu 6' da dekompanse metabolik asidoz vardı. İnvazif meningokok enfeksiyonu tanısı ile izlenen ve tedavi edilen yedi hastanın klinik, laboratuvar özellikleri Tablo1' de özetlenmiştir.

Hastaların hepsi seftriakson tedavisi almıştı. Hastaların üçüne başvuru sırasındaki septik şok bulguları nedeniyle

Tablo 1. İnvazif meningokok enfeksiyonu olan yedi hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri

Olgular	Yaş (ay)	Cinsiyet	Semptom süresi (saat)	BOS Hücre (/mm ³)	BOS Protein (mg/dl)	BOS Glukoz (mg/dl)	Hb (gr/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trombosit (/mm ³)	CRP (mg/L)
1	2	K	48	Bol lökosit %100 parçalı	344	0.1	9.2	8200 %82 Parçalı	351000	44
2	3	E	12	Bol lökosit %90 parçalı	292	1	10.9	15500 %72 Parçalı	454000	234
3	9	E	24	Bol lökosit %90 parçalı	300	24	12.4	3600 %44 parçalı	286000	88
4	19	K	10	2 lökosit	28	61	12	4800 %30 parçalı	38000	61
5	50	K	36	Bol lökosit %72 parçalı	218	72	11.1	16600 %30	287000	203
6	54	E	12	46 lökosit %60 parçalı			12	13000 %76	160000	84
7	68	E	12	Bol lökosit %90 parçalı	372	5	13.8	27700 %80	389000	205

volüm resüsitasyonu tedavisi, hepsine taze donmuş plazma (TDP), ikisine eritrosit süspansiyonu, ikisine trombosit süspansiyonu infüzyonu, ikisine inotrop destek tedavisi uygulanmıştı. İnvazif meningokok enfeksiyonu tanısı ile izlenen ve tedavi edilen yedi hastaya uygulanan replasman ve inotropik destek tedavileri Tablo2' de özetlenmiştir.

Meningokoksemi ve menenjitli 19 aylık (Olgu 4), kız hasta kaybedilmiş, diğerleri sağlıklı olarak taburcu edilmişti. Olgu 4, BOS' da hücre olmadığı halde BOS kültüründe üreme olan, başvuruda septik şok, yaygın peteşi ve purpurası ve DİK bulguları olan, lökopenik, 60cc/kg volüm resüsitasyonu, TDP, trombosit süspansiyonu ile replasman yapılan, dopamin ve dobutamin ile destek tedavisi uygulanan hastaydı. Hasta yaştının 8., semptomlarının 20. saatinde kaybedilmişti.

Tartışma

Meningokoksemi hızla ilerleyen bir hastalık olması, hızlı tanı, erken antibiyotik ve destek tedavisinin hastalığın sonucuyla ilişkili olması nedeniyle, meningokoksemi tanısı hafif semptomların varlığında ve hastalığın başlangıcında klinik olarak konulmalıdır. Taşikardi, soğuk ekstremiteler, kapiller geri dolumun uzaması ve mental durumun depresyonu hemodinamik kollapsın önemli ipuçlarıdır. Hipotansiyon çocuklarda şokun geç bir bulgusudur. Tek başına me-



Resim 1. 4 no'lu olgudaki purpura fulminans görüntüsü

ningokoksemi şüphesi tedavi başlanması için yeterlidir. Klinik tanının doğrulanması zor olabilir. Özellikle hasta antibiyotik aldıysa kan ve/veya BOS kültürlerinde üreme olmayabilir. Diğer kültürler negatif olmasına rağmen, deri lezyonlarının kültürleri veya gram boyaması pozitif olabilir. BOS' da *N. meningitidis* antijen testleri yararlı olabilir. Sıklıkla tanı sadece hastalığın tipik klinik gidişi ile desteklenir (11).

İnvazif meningokokkal hastalık şok olmadan bakteremi (akut hafif meningokoksemi), şok ile birlikte bakteremi, menenjitin eşlik etmediği meningokoksemi (fulminan meningokoksemi), şok ve menenjit, sadece menenjit ve kronik benign meningokoksemi klinik formlarında ortaya çıkabilir. Hastalarımızda menenjit, meningokoksemi ve menenjit ve meningokoksemi saptanmıştır. İki hastamızda yaygın peteşi ve purpura bulguları, üçünde şok bulguları, bütün olgularda DİK laboratuvar bulguları vardı. Meningokokkal menenjit ve meningokoksemi, purpura fulminans ve Waterhouse-Friederichsen sendromu komplikasyonlarına yol açabilen ve fatal seyrederebilen invazif formlardır (7). Hemojen yayılıma bağlı meningeal enfeksiyon, hastaların yaklaşık %50-55' inde ortaya çıkar ve akut pürülan menenjitin diğer formlarına benzer. *N. meningitidis* hastaların yaklaşık %75' inde kandan izole edilebilir, fakat meningokoksemi hastaların sadece %5-20' sinde ortaya çıkar. Karakteristik hemorajik deri lezyonları hastaların sadece %80' inde bulunur ve ilk semptomlardan yaklaşık 12-18 saat sonra belirir, yani geç bir bulgudur. Hastalığın başlangıcındaki bulgular gribe benzer nonspesifik bulgulardır ve döküntü eritematöz olarak başlar. Purpurik döküntü, dermal mikrovasküler tromboz ve perivasküler hemoraji ile karakterizedir. Bu lezyonların içinde endotelial hücreler, lökositler, trombozlar ile ilişkili olarak ve hasarlanmış damarlardan çıkan materyal içinde meningokoklar bulunur. Sepsisin klinik belirtileri ateş, takipne ve taşikardidir. Meningokokkal sepsisin spesifik bir özelliği hızlı ilerlemesidir (12,13).

Meningokokkal hastalığın prognozunu belirlemek için 25'ten fazla skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olan klinik özellikler; menenjit bulunmaması, erken yaş, peteşilerin yaygınlığı, hastalığın başlangıcı ile peteşilerin ortaya çıkışı arasındaki sürenin azlığı, mekanik ventilatör tedavisi gereksinimi olması, soğuk cilt, taşikardi, Glaskow koma skalası puanınının 8 in altında olması, oligüri, refrakter hipotansiyon, siyanoz, cilt ve mukoza ısısı arasındaki farkın 3°C' den fazla olmasıdır. Labo-

Tablo 2. İnvazif meningokok enfeksiyonu olan yedi hastaya uygulanan replasman ve inotropik destek tedavileri

Olgular	Sıvı resusitasyonu x20 cc/kg	xTDP transfüzyonu	xKan transfüzyonu	xTrombosit transfüzyonu	Dopamin tedavisi	Dobutamin tedavisi
1	Yok	3	Yok	Yok	Yok	Yok
2	Yok	12	2	Yok	Yok	Yok
3	1	2	Yok	Yok	Yok	Yok
4	3	1	Yok	2	Var	Var
5	Yok	4	Yok	Yok	Yok	Yok
6	3	8	1	2	Var	Yok
7	Yok	3	Yok	Yok	Yok	Yok

ratuvar olarak prognozu kötü yönde etkileyen özellikler; baz fazlalığı, CRP düzeyinin düşük olması, trombositopeni, hiperpotasemi, lökopeni, hipoglisemi, hipofibrinojenemi, laktat yüksekliği, protrombin zamanının (PT) normalin 1,5 katından uzun olması, prokalsitonin artışı, beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularının normal oluşu, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), kreatinin kinaz (CK), troponin ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) yüksekliğidir (14). Ayrıca konak yanıtının komponentlerindeki genetik polimorfizmlerin, meningokokkal hastalığa duyarlılık, hastalığın şiddeti ve prognoz ile ilgili olduğu gösterilmiştir (15).

Hastalarımız retrospektif olarak değerlendirildiği için hepsinde skorlama yapılamadı. Kaybedilen hasta meningokoksemi ve menenjitli olan, septik şok, yaygın peteşi ve purpura ile başvuran ve DİK bulguları, lökopeni ve trombositopenisi olan bir hastaydı. Diğer hastaların hiçbirinde trombositopeni yoktu. Lökopeni ise mortalite ile sonuçlanmayan bir hastada daha vardı.

Hastalarımızın hepsinde PT, PTT uzunluğu, kaybedilen vaka dahil ikisinde yaygın peteşi ve purpura bulguları vardı. Meningokokkal sepsiste koagülasyon sisteminin aktivasyonu, bakteriyel endotoksinler tarafından monositler ve endotelial hücreler üzerinde doku faktörü ekspresyonun indüklenmesiyle tetiklenir. Meningokokkal hastalığın koagülopatisi prokoagülan, anti-koagülan ve fibrinolitik proteinlerin kompleks bir disregülasyonu ile ilişkilidir. Monositler ve endotel üzerinde doku faktörü ekspresyonu artar, endotelial hücreler tarafından prostasiklin yapımı bozulur, protein S ve antitrombin konsantrasyonları azalır ve protein C' nin aktivasyonu bozulur. Meningokokkal sepsisli hastalarda düşük protein C düzeyleri, trombotik lezyonların şiddetinin artması ve kötü prognozla koreledir (12,13).

Sensörinöral sağırılıktan, mental retardasyon, spastisite, nöbetler, konsantrasyon bozukluğuna kadar değişkenlik gösteren nörolojik sekeller, hastalıktan kurtulanların %8-20' sinde görülür. Meningokokkal hastalık %11-19 oranında işitme kaybı, nörolojik defektler ve ekstremitte kaybı gibi sekellere yol açabilir (4,5,6).

Hastanın ev içi temaslıları ve ağız içi sekresyonları ile teması olanlara kemoprofilaksi verilmelidir. Ev içi temaslılarda hastalığın insidansı genel popülasyondan 500-1000 kat daha yüksektir. Profilaksi gereken temaslılar eğitilmeli ve ateşli hastalık gelişirse başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Profilaksi: (1) okuldaki, toplumdaki temaslar veya; (2) hastaya ağızdan-ağıza resüsitasyon, veya entübasyon veya maske takmadan aspirasyon yapanlar dışında sağlık personeline rutin olarak önerilmez. Kemoprofilaksiste rifampisin 2 gün, 4 dozda, seftriakson tek dozda veya 18 yaşın üstündekilere tek doz siprofloksazin kullanılır (7).

Bazı ülkelerdeki serogrup C'ye karşı aşı uygulaması ile hastalığın prevalansında azalma saptanmıştır (1). Ancak özellikle Afrika kuşağında meningokokkal hastalıktan sorumlu olan serogrup B kapsül polisakkariti, insan fetal nöronlarına güçlü benzerliği sebebiyle zayıf immunojenik olduğu için henüz geliştirilmiş etkin bir aşısı bulunmamaktadır (1,3,4). Aşılama konusunda önemli olan uygun epidemiyolojik çalışmalar sonrası etkin aşı geliştirilmesidir. Birçok

ülke farklı epidemiyolojik özellikleri nedeni ile değişik aşılama programları uygulamaktadır (1).

Daha önceden sağlıklı olan bir çocuğu, saatler içinde ölüme götüren bir hastalık olan invazif meningokok enfeksiyonlu olgularımızda erken antibiyotik tedavisi ve erken agresif destek tedavisinin önemi vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Biebl A, Hartman G, Bernhard C, Bechter E, Luckner-Hornischer A, Frühwirth M, Barbieri V, Heuberger S, Offner F, Simma B. Vaccine strategies of meningococcal disease: results of 10-year population based study. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 735-40.
2. Singh J, Arrieta AC. Management of meningococemia. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 909-13.
3. Woods CR, Neisseria Meningitidis (Meningococcus) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Philadelphia, Saunders, 2007; pp1164-9.
4. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes J. Meningococcal Disease, *N Eng J Med*, 2001; 344: 1378-88.
5. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen LP, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1967-79.
6. Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 1981; 99: 540-5.
7. Pollard AJ, Finn A, Neisseria Meningitidis, Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds.) 3rd edition, Churchill Livingstone; 2008; p.734-43.
8. FB Taylor Jr, CH Toh, WK Hoots, H Wada, M Levi, Towards A Definition, Clinical And Laboratory Criteria, And a Scoring system for Disseminated Intravascular Coagulation, *Thromb Haemost*, 2001.
9. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2 -8.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296-327.
11. Kirsch EA, Barton RP, Kitcahen L, Giror BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967-79.
12. Manchanda V, Gupta S, Bhalla P. Meningococcal disease: history, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention. *Indian J Med Microbiol*. 2006; 24: 7-19.
13. Milonovich LM. Meningococemia: epidemiology, pathophysiology, and management. *J Pediatr Health Care*. 2007; 21: 75-80.
14. Emperanza JI, Aldamiz-Echevarria L, Perez-Yarza EG, Larranaga P, Jimenez JL, Labiano M, Ozcoide I. Prognostic score in acute meningococemia. *Crit Care Med*. 1988; 16: 168-9.
15. Binder A, Endler G, Rieger S, Geishofer G, Resch B, Mannhalter C, Zenz W; Central European Meningococcal Genetic Study Group. Protein C promoter polymorphisms associate with sepsis in children with systemic meningococemia. *Hum Genet*. 2007; 122: 183-90.