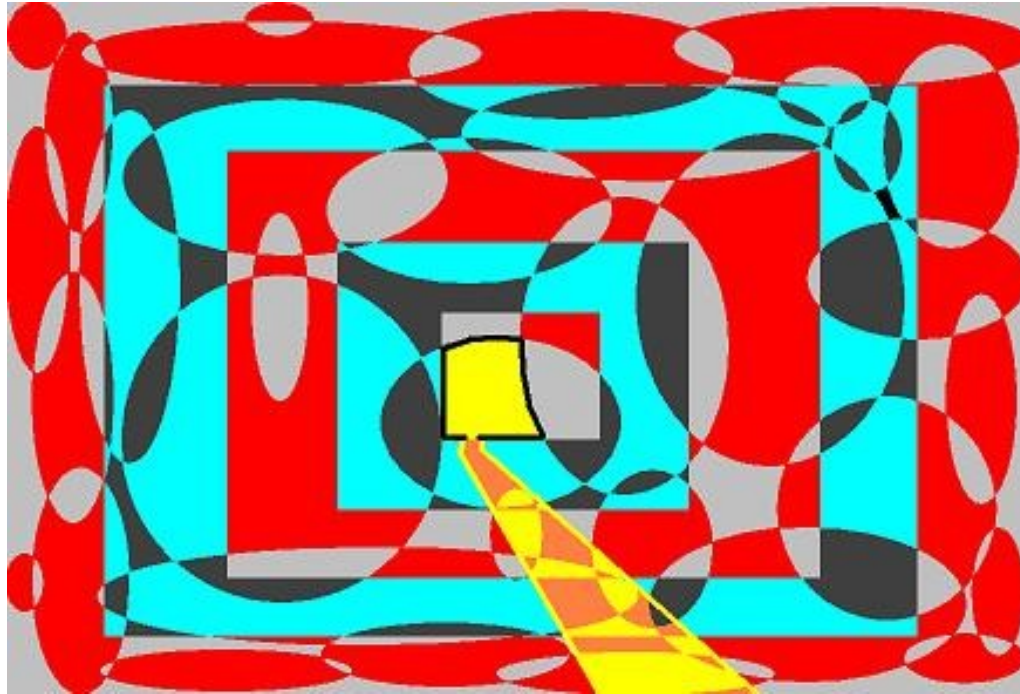


# Invazivní infekce II (meningitidy)



Klinická mikrobiologie – BZMI021p + c

Téma 6B (pro ZACH)

Ondřej Zahradníček

# Obsah této prezentace

Úvod, přehled pojmů

Klinické projevy purulentních meningitid

Meningokokové meningitidy

Další původci purulentních meningitid

Diagnostika a léčba meningitid

Úvod,  
přehled  
pojmu

# Druhy infekcí CNS (opakování)

**Hnisavé záněty mozkových blan** (meningitidy)  
akutní a chronické

**Mozkové abscesy** (hnisavé útvary)

**Basilární meningitida** (na bazi lební,  
tuberkulózní původ)

„Aseptické“, většinou **virové meningitidy**

**Encefalitidy** (záněty přímo mozku)

**Abscesy a empyémy** pod a nad tvrdou plenou  
mozkovou a podobně

# Akutní hnisavé meningitidy

Ze všech neuroinfekcí jejich léčba nejvíc spěchá. Prvotní je obnova životních funkcí, antibiotická léčba až pak

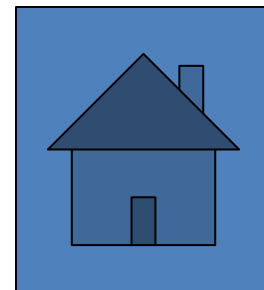
## Původci:

**U novorozenců** hlavně *Streptococcus agalactiae*, listerie, enterobakterie

**U batolat** dříve *Haemophilus influenzae* b, nyní díky očkování jeho podíl výrazně klesl

**U teenagerů a mladých dospělých** meningokok čili *Neisseria meningitidis* (skvrnky na kůži!). Nyní je na první místě i u malých dětí

**U starších osob** (ale nijak výjimečně také např. u dětí) *Streptococcus pneumoniae*



Klinické projevy  
purulentních  
meningitid

# Purulentní meningitidy klinicky

## Hlavní příznaky

rychlý rozvoj poruchy vědomí (90 % pacientů)

bezvědomí (různé úrovně dle skórovacích systémů)

těžká sepse (sepse + orgánové selhání)

## K čemu v těle dojde

zánět mozkových plen a otok mozku

poškození mozkových buněk toxiny

porušení hematoencefalické bariéry

zvýšený tlak v nitrolební dutině

zhoršené zásobení mozku kyslíkem

# Podrobnější popis příznaků

- Podle průběhu se dá rozlišit meningitida **primární** (prvotní – velmi rychlé zhoršení stavu) nebo **sekundární** (druhotná – předchází infekce jiného orgánu, nezačíná tak najednou)
- Zpravidla **z plného zdraví vzniká během 24–36 hodin** typický obraz infekce
- Pacient má **kruté bolesti hlavy, je světloplachý, zmatený, hlásí nevolnost, má horečku a meningeální příznaky**
- **Porucha vědomí** se popisuje u 90 % nemocných
- Může být **zpomalený srdečný tep**
- Mohou se vyskytnout **ložiskové mozkové příznaky**: obrna části těla, epileptické záchvaty, postižení hlavových nervů (okoohybných, tvářových)
- U meningokokové a hemofilové meningitidy nalezneme **na kůži skvrny (tzv, petechie a sufúze)**



# Meningeální příznaky

Mohou být důsledkem zánětu, ale také např. úrazu

## Subjektivní meningeální příznaky

bolest hlavy, nevolnost, zvracení, světloplachost

## Objektivní meningeální příznaky

### Horní

příznak opozice šíje – pacient nepřiloží hlavu na hrudní kost

Brudzinského příznak – vleže, při pokusu o ohnutí hlavy ohýbá kolena.

### Střední

Spine sign – pacient nedá hlavu na kolena;

Kernig I. – při pasivním posazování dochází k ohnutí kolenou;

Amosův příznak – nemocný se podpírá v sedě rukou, opření těla na třech končetinách.

### Dolní

Lassegueův příznak – omezení ohnutí natažených končetin dopředu

Kernig II. – pacient v lehu na zádech při ohnutí kyčlí dopředu neohne kolena dozadu

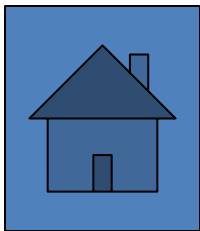
# Další z klinické charakteristiky

## •Komplikace

- akutní stádium může být provázeno **otokem mozku** – zrakové či sluchové postižení, centrální obrny;
- ve fázi uzdravování stále hrozí **záněty kloubů, srdečního svalu, bolesti hlavy, únava**
- u dětí poté může být **psychomotorická retardace** či vodnatelnost mozku (hydrocefalus)

## •Možnost záměny (diferenciální diagnostika)

- chybí-li anamnéza a porucha vědomí se zhoršuje, je nutno vyloučit **cévní mozkovou příhodu, krvácení do mozku, metabolické komatózní stavy** (cukrovka), otravy aj.
- jiné meningitidy** (serózní, tuberkulózní, houbami způsobená), jiné infekce CNS (abscesy, encefalitidy apod.)
- diagnózu určí **vyšetření mozkomíšního moku**



Meningokokové  
meningitidy

# Klonální kmeny

## *Neisseria meningitidis*

- Pokud meningokok způsobuje meningitidy, sepse a jiné závažné stavy, vše se to týká tzv. **klonálních kmenů**.
- Jiné kmeny jsou ale docela nevinné a udává se, že **asi deset procent populace má meningokoka v hltanu**
- Z toho plyne, že **dělat paniku z pouhé přítomnosti meningokoka v těle není správné**. V současné době se už ani nedoporučuje vyšetřování výtěrů z krku u kontaktu pacienta.

# Proč invazivní meningokoková infekce nastane jenom někdy

K invazivní infekci dojde pouze pokud **je kmen vysoce virulentní** (má vysokou míru schopnosti napadat – tedy jde o jeden z již vnímavých klonálních kmenů) a zároveň když **hostitelský organismus je vnímavý**

Meningokok se přenáší **vzduchem na krátké vzdálenosti a ještě lépe přímým kontaktem**. Invazivní **infekci napomáhá narušení sliznice, např. i kouřením** či předchozí virovou infekcí.

Infekce propukne často tehdy, když je tělo oslabeno **neúměrnou fyzickou námahou po předchozí inaktivitě**

# Kde se všude vyskytuje?

- Vyskytuje se **u dětí předškolního věku**, a pak u „teenagerů“ a mladých dospělých
- Ještě daleko víc se ale vyskytuje v některých zemích, například v Africe v oblasti tzv. **meningitického pásu** (meningitis belt)
- Zatímco u nás jde o jednotlivé případy (ovšem tragické, umírají většinou mladí lidé), v Africe na meningokokovou meningitidu umírá mnohem více lidí než třeba na známou Ebolu.

# Léčba

- Je potřeba **zabezpečit přežití pacienta** (sledovat krvácivost a acidobazickou rovnováhu)
- Zároveň podáváme antibiotika
- Oficiálním lékem volby u meningokokových infekcí obecně je stále **klasický penicilin**. U meningitid se ale spíše používá cefalosporin třetí generace (**ceftriaxon**), případně další alternativy

# Prevence očkováním

- Očkování není plošné, ale očkují se ohrožené skupiny, např. vojáci ve výcviku nebo mládež, která byla v kontaktu s invazivním kmenem
- U meningokoků **seroskupiny B** je očkování problémem. Antigení determinanta této skupiny neumožňuje vyvinout proti ní dostatečně chránící vakcínu obdobnou očkovacím látkám proti jiným skupinám. Teprve od roku 2015 máme k dispozici vakcíny proti typu B, které jsou na jiném principu. Zatím není dostatek dat o účinnosti, podle prvních zpráv je účinnost nižší než u jiných meningokoků.



# Očkovací látky: rozdíly

Rozdíly nejsou jen mezi seroskupinami, ale také **mezi typy očkovacích látek proti téže seroskupině**

I v rámci „jiných než B“ skupin **existují očkovací látky s užším a širším záběrem**

**Typ vakcíny:** Staré polysacharidové vakcíny měly horší účinnost než takzvané konjugované

**Skupinová účinnost** – podle seroskupin (ty se liší povrchovými polysacharidy)

**C nebo A + C** stačí v Evropě

**A + C + W135 + Y** (tetravakcína) vhodná pro cestovatele

*V Evropě se také vyskytuje skupina B, proti které je ovšem potřeba očkovat zvlášť (navíc)*

# Polysacharidové a konjugované vakcíny

Dodnes se ještě používají bivalentní (proti dvěma) nebo tetravalentní (proti čtyřem skupinám působící) **polysacharidové vakcíny** vůči meningokokovým nákazám skupiny A a C nebo A, C, Y a W135. Je u nich krátká „imunologická paměť“.

Tuto nedostatečnost kompenzovaly **konjugované vakcíny**. V současné době se používají v Evropě především monovalentní konjugované vakcíny vůči meningokokovým nákazám skupiny C.

Všechny vakcíny jsou vysoce imunogenní a bezpečné.

# Konkrétní očkovací látky u nás

**MENINGOCOCCAL POLYS. A+C VACCINE –**

polysacharidová

**MENJUGATE** – konjugovaná (C)

**MENVEO** – konjugovaná (ACYW)

**NIMENRIX** – konjugovaná (ACYW)

**NEISVAC-C** – konjugovaná (C)

***MENPOVAX A+C*** – *v současnosti není k dispozici*

**BEXSERO** – čtyřjednotková proteinová vakcína (B)

**TRUMENBA** – dvoujednotková proteinová vakcína (B)

# Meningokok – shrnutí



- Meningokok způsobuje meningitidy, ale i sepse a jiné závažné stavy; to vše se týká tzv. **klonálních kmenů**. Jiné kmeny jsou ale docela nevinné a udává se, že asi deset procent populace má meningokoka v krku
- **Seroskupina** (B, C, vzácněji A, W135, Y, Z) nemá větší vliv na závažnost průběhu onemocnění, **je však zásadní z hlediska možnosti očkovat**
- Meningokok se přenáší **těsným kontaktem**. Invazivní **infekci napomáhá narušení sliznice, např. i kouřením** či předchozí virovou infekcí.
- Infekce propukne často tehdy, když je tělo oslabeno **neúměrnou fyzickou námahou po předchozí inaktivitě**

# Další původci meningitid

*Haemphilus influenzae*

*Streptococcus pneumoniae*

Původci novorozeneckých  
meningitid

# *Haemophilus influenzae* ser. b (Hib)

- Hemofily jsou **krátké gramnegativní tyčinky**. Jsou kultivačně náročné, nerostou samostatně ani na nejběžnější mikrobiologické půdě – krevním agaru protože nejsou schopné získat z krvinek růstové faktory, které potřebují.
- Hemofily patří do čeledi ***Pasteurellaceae*** společně s rodem *Pasteurella* a některými dalšími bakteriemi
- Meningitid a dalších invazivních infekcí způsobených hemofily ubylo díky očkování
- Je třeba ale s nimi stále počítat, a to **nejen u meningitid**: způsobují také epiglotitidy (záněty příklopky hrtanové, někdy nutný rychlý zásah)

# Klasifikace hemofilů

- ***Haemophilus influenzae***

- **pouzderný typ b (Hib)**
- pouzderné typy a, c, d, e, f
- neopouzdržené kmeny

- ***Haemophilus parainfluenzae*** (mnohem běžnější a mnohem méně patogenní)

- ***Haemophilus aphrophilus*** a mnoho dalších druhů

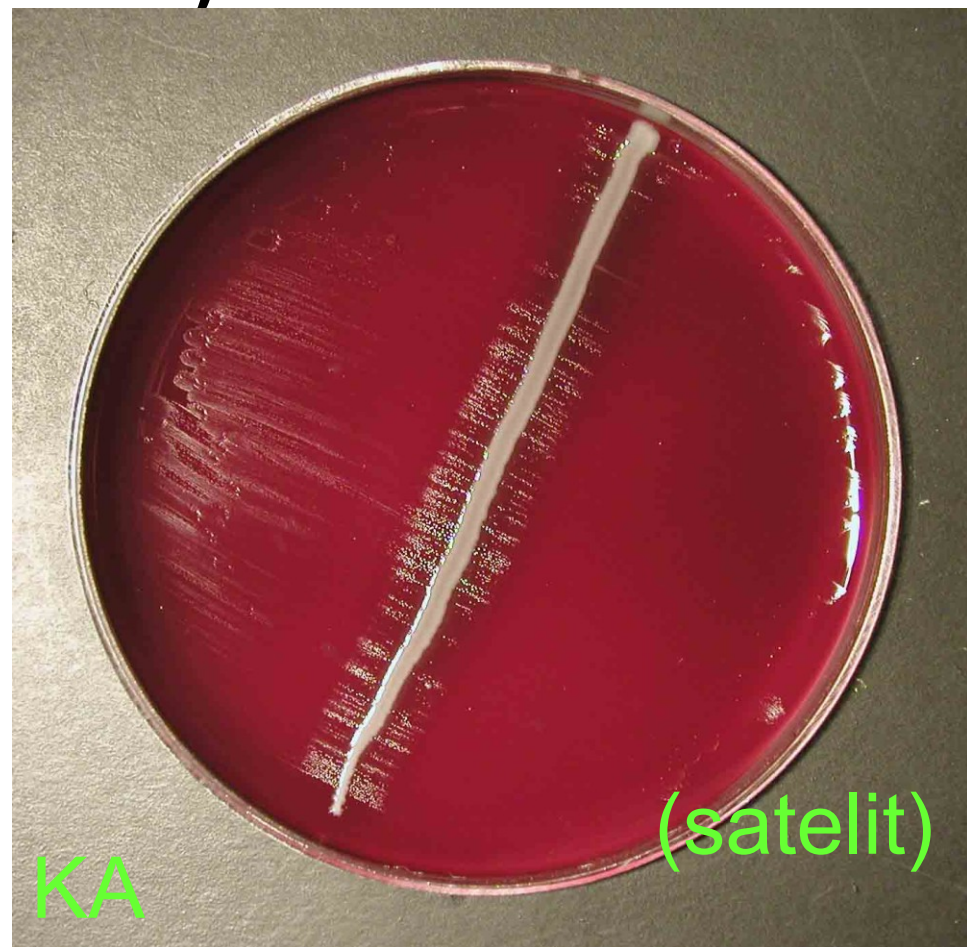
- ***Haemophilus ducreyi***, původce pohlavně přenášené choroby **ulcus molle**

# Patogenita hemofilů

- Nejzávažnější hemofilové choroby jsou **epiglottitis, meningitis a sepse**. Způsobuje je hlavně *Haemophilus influenzae*, serotyp b.
- Další časté choroby jsou **záněty středního ucha a dutin** (zde po *Streptococcus pneumoniae* a společně s *Moraxella catarrhalis*)
- Velmi běžná je **přítomnost hemofilů v krku**, přičemž patogenní role je velmi pochybná. Zvláště v případě *Haemophilus parainfluenzae* nepředpokládáme, že by byl patogenem.



# Hemofily na čokoládovém a krevním agaru (na krevním jako satelit u čáry *Staphylococcus aureus*)



# Léčba hemofilových meningitid

- I když hemofily jsou zpravidla citlivé na amoxicilin či případně amoxicilin s kyselinou klavulanovou (AMOKSIKLAV, AUGMENTIN), tyto léky se hodí pro léčbu např. hemofilových zánětů středního ucha nebo dutin, ne však pro léčbu meningitid
- s ohledem na nutnost zabezpečit průnik do mozkomíšního moku se používá **například ceftriaxon (ROCEPHINE)**

# Očkování proti „Hib“

- Jde o očkování proti *Haemophilus influenzae*, a to proti opouzdřeným kmenům s pouzderným typem **b**
- Látka je **čištěný polysacharid**
- Očkuje se **v kombinaci**
- Bylo zavedeno před několika lety a po jeho zavedení **významně poklesl počet invazivních hemofilových infekcí** předškoláků (záněty mozkových blan, plic, příklopky hltanové)

# Očkování proti „Hib“ – indikace

- Konjugovaná hemofilová vakcína je určena
  - k očkování **dětí ve věku šesti týdnů** neočkované proti TBC)
  - respektive **starších tří měsíců**, bylo-li dítě po narození očkováno proti tuberkulóze a jizvička po něm je dokonale zhojená
- Očkovat **dospělé osoby** lze v případech, jsou-li ohroženy rizikem komplikací tohoto onemocnění a výrobce příslušné vakcíny neomezuje její použití pro osoby starší pět let.
- ([www.vakciny.net](http://www.vakciny.net))

# Příklady vakcín proti Hib

- **ACT-HIB** (proti Hib)
- **INFANRIX HEXA** (záškrt, tetanus, černý kašel, Hib, žloutenka B a dětská obrna – usmrcený virus)
- **INFANRIX-IPV+HIB** (totéž kromě VHB)
- **INFANRIX HIB** (totéž kromě dětské obrny a VHB)
- *Dnes existuje řada dalších vakcín proti Hib, situace se často rychle mění, aktuální údaje jsou např. na [www.vakciny.net](http://www.vakciny.net)*

# Pnemokokové meningitidy

- Původcem je ***Streptococcus pneumoniae***, čili „pneumokok“. Dříve se mu říkalo *Diplococcus pneumoniae*, **netvoří totiž řetízky, ale spíše dvojice**. Také není ideálně kulatý, má spíše lancetovitý (to česky znamená kopíčkovitý) tvar.
- Významný je jeho výskyt u osob po odstranění sleziny
- (V malém množství se nachází i ve farynzích zdravých osob. Jinak je ale původcem **zánětů plic, paranasálních dutin, středního ucha, a také původcem sepsí a meningitid**.

# Léčba a prevence pneumokokových meningitid

- Léčba se opět provádí **vhodnými antibiotiky s dobrým průnikem do mozkomíšního moku**
- Prevence je možná očkováním. Očkování proti pneumokokům bylo první hrazené pojišťovnami (tj. bezplatné, ale ne povinné). I když se proti němu ozývají různé hlasy, lze toto očkování spíše doporučit

# Dostupné očkovací látky

- **Polysacharidová vakcína**

- PNEUMO 23 (23 serotypů)

- **Konjugované vakcíny** (další imunologická paměť a lepší imunitní odpověď u osob s nedostatečně vyvinutou imunitou, např. i dětí do dvou let)

- Prevenar (7 serotypů) – již není k dispozici
- Prevenar 13 (13 serotypů)
- Synflorix (10 serotypů + záškrt, tetanus a dávivý kašel)



# Pokrytí populace pneumokoků

Vakcína	Afrika	Asie	<b>Evropa</b>	Latinská Amerika	Severní Amerika	Oceánie
<b>Prevenar</b>	39,3%	48,0%	<b>67,1%</b>	54,4%	78,1%	64,5%
<b>Synflorix</b>	62,5%	66,2%	<b>76,2%</b>	73,6%	80,6%	71,1%
<b>Prevenar13</b>	76,9%	73,9%	<b>88,0%</b>	83,4%	88,0%	79,1%
<b>Pneumo23</b>	86–99%					

# U novorozenců způsobuje meningitidy *Streptococcus agalactiae* (SAG, GBS)

- GBS = SAG (Group B streptococcus = skupina B dle Lancefieldové = *Streptococcus agalactiae*)
- **U žen v pochvě bezpříznakový**, i když občas i potíže. Může také způsobit zánět močového měchýře (je-li v moči ve významném množství)
- **Časně novorozenecké** infekce 2 až 3 na 1000 dětí
- Méně často jako **pozdí novorozenecké** infekce.
- Infekce nejčastěji začíná mezi 20 a 48 hodinami.
- Děti často předčasně narozené.
- **Infekce dýchacích cest, sepse, hnisavé meningitidy (ty mohou začít i později)**

# *Streptococcus agalactiae* (SAG, GBS)

- Jde o streptokoka, který na rozdíl od jiných infikuje především urogenitální systém. To ovšem platí pro člověka – u jiných živočichů způsobuje jiné infekce
- *Možná si všimnete druhového jména **a-galactiae**, tedy bez-mléčný. Tato bakterie opravdu způsobuje záněty mléčné žlázy s poruchou tvorby mléka, avšak většinou je to u krav.*

# Screening "SAG"

- Provádí se **poševní výtěr**. Nutno značit, že jde o screening
- V laboratoři
  - normální kultivace na běžné patogeny, plus
  - speciální selektivně pomnožovací bujón
  - nebo speciální chromogenní půda
  - oboje s cílem zvýšit šanci na záchyt streptokoka mezi běžnou vaginální mikroflórou.
- V případě positivity **se těhotná nepřelěčuje** (na rozdíl od případu, kdy se *S. agalactiae* zachytí před těhotenstvím)
- Doporučuje se **antibiotická profylaxe** při porodu, pokud není veden císařským řezem.

# Infekce *Listeria monocytogenes*

- Může k infekci dojít **jak před porodem, tak i při něm**
- I zde žena **může být zcela bez potíží.**
- Cca po pěti dnech **obraz hnisavé meningitidy**, podobný infekci *Streptococcus agalactiae*
- Nebo **jiné závažné infekce** (záněty plic, meningitidy)

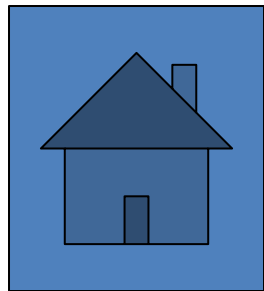
# Screening a léčba listeriózy

- **Screening se neprovádí**

- Mikrob se však zachytí při běžném kultivačním vyšetření.

- Pro léčbu je doporučena **vysoká dávka ampicilinu.**

- Zcela neúčinné jsou cefalosporiny, stejně jako v případě enterokoků.



Diagnostika a léčba  
purulentních  
meningitid  
Aseptické meningitidy

# Vyšetřování u purulentní meningitidy

- Při podezření na mozkomíšní meningitidu je nutno sledovat známky infekce a pacienta urychleně transportovat na vhodné pracoviště (typicky infekční JIP)
- Také se odebírá krev a mozkomíšní mok na **biochemická vyšetření**. Sleduje se acidobazická rovnováha krve, krvácivost a podobně
- Mozkomíšní mok (a případně i krev) se odešle i na **mikrobiologii**



# Likvorologické odlišení purulentní meningitidy od aseptické

znak	norma	purulentní meningitida	aseptická meningitida
buňky	0–6/ $\mu$ l	↑↑↑ (>1000)	↑↑ (100–500)
proteiny	20–50 mg/ 100 ml	↑↑ (>100)	↑ (50–100)
glukosa	40–80 mg/ 100 ml	↓ (<30)	~ (30–40)

# Bakteriologická diagnostika purulentních meningitid

- **Vzorek:** Mozkomíšní mok (Při odběru měřit tlak likvoru a prohlédnout jeho vzhled!)
- **Po přijetí do laboratoře:** Mozkomíšní mok, který přijde do laboratoře s podezřením na meningitidu se
  - prohlédne pod **mikroskopem** – hned
  - vyšetří **antigení analýzou** – hned
  - vyšetří pomocí **průkazu nukleové kyseliny**, má-li laboratoř příslušné vybavení – hned
  - nasadí na **kultivační půdy** – výsledek této metody je hotov až další den

# Mikrobiolog má tři rychlé možnosti:

## 1. Mikroskopie likvoru

- Nachází se **velké množství bílých krvinek**, především polymorfonukleárních neutrofilů
- U meningokokové meningitidy se nacházejí **gramnegativní koky ve dvojicích**. Častý je intracelulární výskyt
- U hemofilové meningitidy by šlo o krátké gramnegativní tyčinky
- U pneumokokové meningitidy, popř. u meningitidy působené *S. agalactiae* G+ koky ve dvojicích nebo krátkých řetízcích

## 2. Antigenní analýza, 3. PCR

- Používá se souprava na aglutinaci mozkomíšního moku, která je zaměřena na průkaz nejběžnějších původců (na obrázku)
- V současnosti je alternativou multiplex PCR

Foto O. Z.



# Antigeny detekované při antigenní analýze likvoru

- *Neisseria meningitidis* A
  - *Neisseria meningitidis* B
  - *Neisseria meningitidis* C
  - *N. meningitidis* Y/W135
- teenageři, batolata**
- *Haemophilus influenzae* b **batolata (dříve)**
  - *Streptococcus pneumoniae* **senioři**
  - *Streptococcus agalactiae* **novorozenci**
- Zeleně vždy uvedena věková skupina, u které je daná infekce nejtypičtější**

# Kultivace je významná, ale pomalá

Foto O. Z.



Meningokoky jsou ve srovnání s jinými neisseriemi středně choulostivé: gonokok je ještě choulostivější, naopak ústní neisserie vydrží víc. Na rozdíl od gonokoka rostou meningokoky i na bohatších typech krevních agarů.

# Další možnosti laboratorní diagnostiky u meningokoků

- K druhovému určení neisserií se používají biochemické testy. Jednotlivé druhy se liší tím, že štěpí či neštěpí různé typy substrátů.
- Poté, co je neisserie určena jako meningokok, následuje opět pátrání po antigenu konkrétní seroskupiny (A, B, C, popřípadě W135/Y).
- U ostatních původců se postupuje obdobně (kultivace, u hemofila také antigenní analýza k ověření „Hib“)

# Léčba purulentních meningitid

- vytvoření **i. v. vstupu**
- udržení **dýchacích cest** (laryngeální maska, intubace, kyslík, umělá plicní ventilace)
- léky proti **otoku** (manitol)
- rychlý a šetrný **transport do nemocnice** (JIP)
- antibiotika
- snížení **nitrolebního tlaku** (ICP) agresivní léčbou – řízená hypokapnie
- **kortikosteroidy** (dexamethason) – významně snižují postižení sluchu u meningitidy vyvolané *Haemophilus influenzae* typ b u dětí a rovněž letalitu u pneumokokové meningitidy dospělých
- **Antikoagulační preparáty** v případě DIK (diseminované intravaskulární koagulace)



# Léčba invazivní meningokokové infekce

- zajištěný transport – i. v. vstup, zajištění dýchacích cest a další
- penicilin již při transportu
- specializovaná JIP
- rychlá diagnostika (sepsis vs. meningitida)

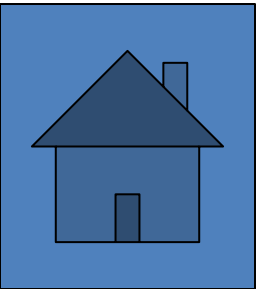
**10% smrtnost i dnes**

# Ochrana před profesionální nákazou

- kapénková infekce
- ústenka + rukavice
- antibiotika kontaktům včetně zdravotníků:  
V-penicilin na 7 dní (epidemiologické hlášení)
- očkování?

# „Aseptické“ (většinou virové) meningitidy

- **Obvykle neprobíhají tak prudce** a mají sklon se samy uzdravit
- Jinak ale **příznaky jsou relativně podobné**
- Mozkomíšní mok není zakalený a nevytéká pod tlakem
- Kromě virů (*ECHO viry, coxsackieviry, virus příušnic, virus infekční mononukleózy, viry oparů*) je mohou způsobovat i houby a původce tuberkulózy, v tom případě je léčba příčiny nezbytná



# Konec prezentace

