Invazivní meningokokové onemocnění – atypické klinické průběhy a poruchy komplementu

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav, Praha

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) patří i v době pokroků moderní medicíny mezi infekční onemocnění s vysokou smrtností a vysokým výskytem celoživotních závažných následků u přeživších. Jsou popisovány atypické průběhy IMO zejména ve spojení s některými séroskupinami meningokoka a/nebo s poruchami komplementu. U séroskupiny Y v posledních letech v řadě zemí převažuje hypervirulentní klonální komplex cc23, který působí atypický průběh IMO, často s klinickým obrazem pneumonie, s vysokou smrtností. U séroskupiny W v posledních letech v řadě zemí převažuje hypervirulentní klonální komplex cc11, často jeho „UK-modifikace“, který působí atypický průběh IMO, často s gastrointestinálními příznaky, s vysokou smrtností. Přítomnost „atypických“ příznaků a/nebo nepřítomnost „typických“ příznaků ztěžují klinickou diagnostiku IMO. U pacientů s deficitem terminálních složek komplementu vzniká vyšší vnímavost ke vzniku IMO. Je doporučeno sledování poruch komplementu u pacientů s opakovaným IMO, u rodinného výskytu IMO a u případů IMO způsobených vzácnými séroskupinami *Neisseria meningitidis*. Vzhledem k vyššímu riziku vzniku IMO u pacientů s poruchou komplementu je doporučováno sledování těchto pacientů a prevence vzniku IMO očkováním (MenB vakcíny a konjugované tetrařavakcíny A, C, W, Y) a/nebo podáváním preventivních dávek antibiotik.

Klíčová slova: invazivní meningokokové onemocnění, atypické průběhy, poruchy komplementu.

Invasive meningococcal disease: atypical clinical courses and complement disorders

Despite advances in modern medicine, invasive meningococcal disease (IMD) belongs to infectious diseases with a high fatality rate and a high rate of serious lifelong sequelae in survivors. Atypical courses of IMD have been described, particularly in association with some meningococcal serogroups and/or complement disorders. In serogroup Y, the hypervirulent clonal complex cc23 has been predominant in a number of countries in recent years, causing an atypical course of IMD, often with a clinical presentation of pneumonia, with a high fatality rate. In serogroup W, the hypervirulent clonal complex cc11, commonly its “UK-modification”, has been predominant in a number of countries in recent years, causing an atypical course of IMD, often with gastrointestinal symptoms, with a high fatality rate. The presence of “atypical” symptoms and/or the absence of “typical” symptoms make the clinical diagnosis of IMD difficult. In patients with a deficiency of the terminal complement components, a higher susceptibility to developing IMD occurs. It is recommended to monitor complement disorders in patients with recurrent IMD, in familial occurrence of IMD, and in cases of IMD caused by rare serogroups of *Neisseria meningitidis*. Given the higher risk of developing IMD in patients with a complement disorder, it is recommended to follow these patients and prevent the development of IMD with vaccination (MenB vaccines and conjugate tetravaccines A, C, W, Y) and/or administer prophylactic doses of antibiotics.

Key words: invasive meningococcal disease, atypical course, complement disorders.

Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) patří i v době pokroků moderní medicíny mezi infekční onemocnění s vysokou smrtností a vyso-

kým výskytem celoživotních závažných následků u přeživších. Klinické spektrum IMO je pestré: od benigní meningokokemie po fulminantní sepsi, či klasickou meningitidu. Při smrtelném průbě-

hu (Waterhouse-Friderichsenův syndrom) je pro onemocnění typický sekční nález prokrvácených nadledvinek. Vzácně způsobuje meningokok lokalizované závažné onemocnění, například purulent-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavla Křížová, CSc., pavla.krizova@szu.cz
Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(5): 317–320
Článek přijat redakcí: 25. 6. 2020
Článek přijat k publikaci: 23. 7. 2020

ní perikarditidu, purulentní artritidu, endokarditidu. V literatuře jsou popisovány atypické průběhy IMO zejména ve spojení s některými séroskupinami meningokoka a/nebo s poruchami komplementu.

Na základě antigenních odlišností polysacharidového pouzdra meningokoků jsou rozlišovány sérologické skupiny, z nichž nejčastěji séroskupina B a C působí IMO. V posledních letech je ve světě zaznamenán vzestup séroskupin W a Y, které působí zvýšenou nemocností a smrtností IMO.

Molekulárními metodami MLST (Multilocus Sequence Typing) a WGS (Whole Genome Sequencing) jsou u meningokoků zjišťovány sekvenční typy (ST) a klonální komplexy (cc). Některé z těchto klonálních komplexů jsou označovány jako hypervirulentní, vzhledem k tomu, že způsobují více případů IMO a s vyšší smrtností než ostatní.

Určování séroskupin, sekvenčních typů a klonálních komplexů u *N. meningitidis* působících IMO má význam nejen pro sledování epidemiologické situace, ale může být důležitou informací i pro hodnocení klinického průběhu tohoto onemocnění. Séroskupina B je geneticky velmi nehomogenní, vyskytují se různé klonální komplexy, IMO probíhá většinou jako meningitida. U séroskupiny C v posledních letech v řadě zemí převažuje hypervirulentní klonální komplex cc11, který působí septický průběh IMO s vysokou smrtností. U séroskupiny Y v posledních letech v řadě zemí převažuje hypervirulentní klonální komplex cc23, který působí atypický průběh IMO, často s klinickým obrazem pneumonie, s vysokou smrtností. U séroskupiny W v posledních letech v řadě zemí převažuje hypervirulentní klonální komplex cc11, často jeho „UK-modifikace“, který působí atypický průběh IMO, často s gastrointestinálními příznaky, s vysokou smrtností (1, 2).

Klinický průběh IMO ve vztahu k séroskupinám *N. meningitidis*

Vztah klinického průběhu IMO k séroskupinám meningokoka byl studován v Anglii na souboru 340 pacientů s laboratorně potvrzeným onemocněním (3). Meningitida byla častěji zjištěna u IMO způsobeného séroskupinou B, zatímco pneumonie převažovala u IMO způsobeného séroskupinou Y. U gastrointestinálních průběhů IMO převažovala séroskupina W. V souboru nebyly případy IMO způsobené séroskupinou C díky zavedené plošné vakcinaci MenC vakcínou.

Vzestup IMO způsobených séroskupinami Y a W byl zaznamenán celosvětově. V Evropě v roce 2010 byl nejvyšší vzestup nemocnosti způsobený séroskupinou Y zjištěn ve Švédsku, Norsku, Finsku a Švýcarsku (4). Studie ECDC (Evropské centrum pro kontrolu nemocí) ukázala vzestup IMO způsobených séroskupinou Y v osmi státech (celkový roční vzestup v období 2004–2014 byl 10,6 %) a vzestup IMO způsobených séroskupinou W (zejména v Anglii v období 2010–2014) (5). Evropský vzestup IMO způsobených séroskupinou W byl prokázán i v následujícím období 2013–2017, kdy celkové zastoupení této séroskupiny stoupl z počátečních 5 % na 19 %, nejvíce zasažené země byly Anglie, Holandsko, Švýcarsko a Švédsko (6). V retrospektivní analýze souboru 175 případů IMO způsobených séroskupinou Y ve Švédsku v období 1995–2012, byl zjištěn vyšší věk pacientů (medián 62 roků), vysoká smrtnost (9 %) a vysoký podíl rizikových faktorů (imunodeficiency 25 %, kouření 17 %). IMO probíhalo nejčastěji jako bakteriemie (35 %) a meningitida (33 %), byl však zjištěn vysoký podíl pneumonie (19 %) a artritidy (10 %) (7).

V Holandsku byl zaznamenán od října 2015 vzestup IMO způsobeného *N. meningitidis* W, cc11. Závažnost a klinický průběh IMO způsobeného séroskupinou W ve srovnání s ostatními séroskupinami byl studován za období 2016–2018 (8). U IMO způsobeného séroskupinou W byl nejčastější průběh sepse (46 %), méně často meningitida (17 %) nebo pneumonie (12 %), u 45 % případů byly zjištěny respirační příznaky. U 16 % probíhalo průjemové onemocnění, bez příznaků typických pro IMO. Smrtnost IMO způsobeného séroskupinou W byla vyšší (16 %) než u IMO způsobeného jinými séroskupinami.

Také v České republice je u IMO zaznamenán v posledních letech vzestup séroskupiny Y a W (9). U séroskupiny Y je podobně jako v řadě jiných zemí nejčastěji zjišťován hypervirulentní cc23. U séroskupiny W není v České republice na rozdíl od jiných zemí zaznamenán častý výskyt hypervirulentního cc11, nýbrž zde zjišťujeme v poslední dekádě specifický „český“ klon *N. meningitidis* W, cc865, ST-3342 (10).

Literární přehled ukázal, že celosvětově se IMO způsobené séroskupinou W prezentuje atypickými příznaky, z nichž nejčastější jsou: gastrointestinální symptomy, septická artritida, pneumonie, závažné infekce horních dýchacích cest – zejména epiglottitida, myokarditida, myo-

perikarditida (11–14). Atypická klinická prezentace IMO je spojena s vyšší smrtností a může vést k chybným diagnózám. V celosvětové literatuře je k dispozici řada publikací, které upozorňují na atypické průběhy IMO způsobené séroskupinami W a Y s vysokou smrtností a na nezbytnost rychlé etiologické laboratorní diagnostiky a rychlé kauzální terapie (15, 16).

Vzestup dříve vzácných séroskupin Y a W se promítl do změny vakcinační strategie: v řadě zemí byla konjugovaná monovakcína proti meningokoku séroskupiny C nahrazena konjugovanou tetrařávkou proti meningokokům séroskupin A, C, W, Y (5).

V České republice je doporučeno k očkování proti IMO aplikovat konjugovanou tetrařávkou proti séroskupinám A, C, W, Y a vakcínu proti séroskupině B (17). Od 1. 5. 2020 bylo zařazeno mezi hrazená očkování dle zákona 205/2020 o ochraně veřejného zdraví očkování malých dětí proti invazivním meningokokovým infekcím způsobeným meningokokem skupiny B, je-li očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku, a proti invazivním meningokokovým infekcím způsobeným meningokokem skupiny A, C, W, Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou v druhém roce života.

Laboratorní diagnostika IMO

Vzhledem ke skutečnosti, že klinické příznaky IMO mohou být způsobeny řadou jiných etiologických agens, je laboratorní potvrzení etiologie *N. meningitidis* nezbytné (18). Důraz na laboratorní potvrzení etiologie IMO klade evropská definice případu onemocnění z roku 2012 i česká legislativa. K laboratornímu potvrzení etiologie IMO je požadován pozitivní výsledek alespoň jednoho z následujících vyšetření:

- Izolace *Neisseria meningitidis* z primárně sterilního místa (například krev nebo mozkomíšní mok, nebo méně často, z kloubní, pleurální nebo perikardiální tekutiny, případně z aspirátu z petechií a sufuzí).
- Detekce nukleové kyseliny *N. meningitidis* z primárně sterilního místa.
- Detekce antigenu *N. meningitidis* z primárně sterilního místa.
- Mikroskopický průkaz gramnegativních diplokoků z primárně sterilního místa.

Ve vyhlášce o surveillance IMO se zdůrazňuje nutnost určování agens až do úrovně sérologické skupiny *N. meningitidis*. Provedení odběru na

kultivační vyšetření před nasazením antibiotické terapie je zde uvedeno jako povinné. Kmeny *N. meningitidis* izolované z klinického materiálu, který je za normálních podmínek sterilní, jsou zasílány do Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy k dalšímu určování. Interpretace nálezu *N. meningitidis* z nesterilního klinického materiálu je obtížná, pro laboratorní potvrzení IMO není tento nález validní a ani ne odpovídá mezinárodní klasifikaci.

Procento laboratorně potvrzeného IMO se v České republice významně zvýšilo zavedením programu surveillance v roce 1993, další zlepšení přineslo zavedení metody PCR. V posledních letech je metodou PCR potvrzováno přes 40 % IMO, z toho u více než 20 % je PCR jedinou pozitivní metodou (9).

Atypické klinické průběhy IMO

Přibližně 90–95 % všech meningokokových onemocnění se manifestuje jako meningitida, sepse a smíšená forma onemocnění (sepse s meningitidou). Relativně vzácná je nezávažná akutní meningokokemie. Ostatní formy jsou raritní, zahrnují chronickou meningokokemii, purulentní artritidu, perikarditidu a pleuritidu, meningokokovou pneumonii. Postižení sliznic se manifestuje jako meningokoková konjunktivitida a uretritida (18).

Přítomnost „atypických“ příznaků a/nebo nepřítomnost „typických“ příznaků ztěžuje klinickou diagnostiku IMO. Atypické klinické průběhy IMO jsou výzvou jak z hlediska rychlého určení etiologie onemocnění, tak z hlediska rychlého nasazení účinné kauzální terapie. Důležitost využívání metody PCR, zejména u atypických průběhů IMO, byla zdůrazněna i v České republice, kde touto metodou byla potvrzena fatální meningokoková sepse způsobená séro skupinou W s úmrtím za 4 hodiny po přijetí k hospitalizaci

(19) a meningokoková pyomyositida způsobená séro skupinou C (20). Ve světové literatuře je řada publikací, které upozorňují na skutečnost, že atypické případy IMO mohou být častější, než je zjišťováno a že nasazení širokého spektra laboratorní diagnostiky s využitím kultivačních i bezkultivačních metod je nezbytné (21).

Deficit komplementu modifikuje průběh IMO

IMO vzniká většinou u zdravých osob a závažný klinický stav se vyvine často z plného zdraví během několika málo hodin. Interakce mezi komplementovým systémem a meningokokem hraje významnou roli v patogenezi IMO. Komplementový systém působí v první linii obrany proti meningokoku. U pacientů s deficitem terminálních složek komplementu (C5 až C9) vzniká vyšší vnímavost ke vzniku IMO a invazivní bakteriální onemocnění u nich může probíhat opakovaně. Kromě vrozeného deficitu terminálních složek komplementu může dojít vlivem léčby ke vzniku sekundárního deficitu komplementu, například po podávání léku eculizumab, který blokuje tvorbu terminálních složek komplementu. Studie IMO u pacientů s poruchou komplementu v Anglii za období 2008–2017 ukázala, že deficit komplementu u pacientů s IMO byl vzácný, séro skupina Y prevažovala u pacientů s vrozeným deficitem komplementu, zatímco u pacientů se sekundárním deficitem komplementu způsobovaly IMO různé séro skupiny *N. meningitidis*, včetně neopouzdřených kmenů (22). Francouzská studie meningokoků působících IMO u pacientů s deficitem terminálních složek komplementu potvrdila vysoké zastoupení séro skupiny Y, cc23 a W, cc11. Nicméně, 11 z 15 zjištěných klonálních komplexů patřilo mezi „nosičské“, což je podnětem ke sledování deficitu komplementu u pacientů, kde

bylo IMO způsobeno neobvyklými meningokoky s nízkou virulencí (23). V České republice nejsou poruchy komplementu systematicky sledovány a nelze vyloučit, že jejich frekvence může být vyšší, než je předpokládáno. Někteří autoři doporučují aktivní vyhledávání autoimunitních komplikací pro možnost jejich prevence a léčby (24).

Vzhledem k vyššímu riziku vzniku IMO u pacientů s poruchou komplementu je doporučováno sledování těchto pacientů a prevence vzniku IMO očkováním (MenB vakcíny a konjugované tetra vakcíny A, C, W, Y) a/nebo podáváním preventivních dávek antibiotik. Nicméně, zatím nejsou k těmto preventivním přístupům sjednocené postupy. Některé publikace uvádějí vznik IMO i po předchozí aplikaci vakcín proti meningokokům (25, 26). U pacientů se zjištěnou poruchou komplementu je tedy velmi žádoucí jejich sledování a při vzniku suspektního IMO rychlé nasazení účinné léčby (27). Rutinní sledování možnosti poruch komplementu u všech pacientů s IMO se někdy nejeví jako reálné a jako efektivnější přístup je doporučeno sledování poruch komplementu u pacientů s opakovaným IMO, u rodinného výskytu IMO a u případů IMO způsobených vzácnými séro skupinami *N. meningitidis* (22, 24).

Shrnutí pro praxi

Klinický průběh invazivního meningokokového onemocnění může být atypický, zejména ve spojení s některými séro skupinami meningokoka a/nebo u pacientů s poruchami komplementu. Je doporučeno sledování poruch komplementu u pacientů s opakovaným IMO, u rodinného výskytu IMO a u IMO vyvolaném vzácnými séro skupinami meningokoka. U pacientů s poruchou komplementu je doporučována prevence IMO očkováním a/nebo podáváním preventivních dávek antibiotik.

LITERATURA

- Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in Endemic *Neisseria meningitidis* Capsular Group W Sequence Type 11 Complex Associated With Severe Invasive Disease in England and Wales. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(4): 578–585. doi: 10.1093/cid/ciu881.
- Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill*. 2016; 21(45): pii30395. doi: 10.2807/1560–7917.ES.2016.21.45.30395.
- Campbell H, Andrews N, Parikh S, et al. Variable clinical presentation by the main capsular groups causing invasive meningococcal disease in England. *J Infect*. 2020; 80(2): 182–189. doi: 10.1016/j.jinf.2019.11.001.
- Bröker M, Jacobsson S, DeTora L, et al. Increase of meningococcal serogroup Y cases in Europe: A reason for concern? *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8(5): 685–688. doi: 10.4161/hv.20098.
- Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine*. 2017; 35(16): 2034–2041. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.007.
- Krone M, Gray S, Abad R, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill*. 2019; 24(14): 1800245. doi: 10.2807/1560–7917.ES.2019.24.14.1800245.
- Säll O, Stenmark B, Glimåker M, et al. Clinical presentation of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 1995 to 2012. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(10): 2137–2143. doi: 10.1017/S0950268817000929.
- Loenenbach AD, van der Ende A, de Melker HE, et al. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015–2018. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(10): 2036–2044. doi: 10.1093/cid/ciz578.
- Křížová P, Musílek M, Okonji Z, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2019. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)*. 2020; 29(3): 105–114. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/IMO/IMO_2019_Zpravy_CEM_3_2020_105_114.pdf
- Honskus M, Okonji Z, Musílek M, et al. Whole genome sequencing of *Neisseria meningitidis* W isolates from the Czech Republic recovered in 1984–2017. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0199652. doi: 10.1371/journal.pone.0199652.
- Feldman C, Anderson R. Meningococcal Pneumonia: A Re-

view. Pneumonia (Nathan). 2019 Aug 25; 11: 3. doi: 10.1186/s41479-019-0062-0.

12. Beltrami D, Guilcher P, Longchamp D, et al. Meningococcal serogroup W135 epiglottitis in an adolescent patient. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017223038. doi: 10.1136/bcr-2017-223038.

13. Aung M, Raith E, Williams E, et al. Severe meningococcal serogroup W sepsis presenting as myocarditis: A case report and review of literature. *J Intensive Care Soc.* 2019; 20(2): 182–186. doi: 10.1177/1751143718794127.

14. Keeley AJ, Hammersley D, Dhamrait SS, et al. A case of myopericarditis caused by *Neisseria meningitidis* W135 serogroup with protracted inflammatory syndrome. *Clin Med (Lond).* 2018; 18(3): 253–255. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-253.

15. Stinson C, Burman C, Presa J, et al. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e12. doi: 10.1017/S0950268819002152.

16. Houweling BM, van Meurs SJ, Versluis J, et al. Massive diarrhoea and sepsis due to an infection with *Neisseria meningitidis* serogroup W. *Neth J Med.* 2019; 77(3): 116–118.

17. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním 1. 6. 2020. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska>

18. Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: Maxdorf 2011: 272 s.

19. Krbková L, Fedora M, Pavelka J, et al. Fatální meningokoková sepe způsobená *Neisseria meningitidis* séro skupiny W. *Čes-slov Pediatr* 2017; 72(5): 322–324.

20. Kulichová J, Křížová P, Okonji Z, et al. Meningokoková pyomyositida způsobená *Neisseria meningitidis* skupiny C u zdravého mladého muže jako neobvyklá forma invazivního meningokokového onemocnění. *Med. Praxi* 2019; 16(4): 270–274.

21. Ricci S, Montemaggi A, Nieddu F, et al. Is primary meningococcal arthritis in children more frequent than we expect? Two pediatric case reports revealed by molecular test. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 703. doi: 10.1186/s12879-018-3602-y.

22. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J, et al. Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: a case series (2008–2017). *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 522. doi: 10.1186/s12879-019-4146-5.

23. Rosain J, Hong E, Fieschi C, et al. Strains Responsible for Invasive Meningococcal Disease in Patients With Terminal Complement Pathway Deficiencies. *J Infect Dis.* 2017; 215(8): 1331–1338. doi: 10.1093/infdis/jix143.

24. Šrotová A, Litzman J, Rumlarová Š, et al. Recidivující meningitidy a vrozený deficit komplementového systému. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2016; 65(4): 238–242.

25. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(27): 734–737. doi: 10.15585/mmwr.mm6627e1.

26. Polat M, Yüksel S, Şahin NÜ. Fatal meningococemia due to *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a vaccinated child receiving eculizumab. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(11): 2802. doi: 10.1080/21645515.2018.1486157.

27. Dellepiane RM, Dell'Era L, Pavesi P, et al. Invasive meningococcal disease in three siblings with hereditary deficiency of the 8th component of complement: evidence for the importance of an early diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1): 64. doi: 10.1186/s13023-016-0448-5.