

SEPSISUL MENINGOCOCIC LA COPIL

Gh. Jugulete*, Monica Luminos**, Rozina Iagăru**, Ruxandra Măntescu***

REZUMAT

Infecțiile meningococice la copil, deși au o incidență relativ scăzută sunt o problemă de sănătate publică de mare importanță datorită mortalității crescute (10%) și a gravității sechelelor.

Sepsisul meningococic necesită tratament suportiv (re-echilibrare hidro-electrolitică, acido-bazică, controlul atent al glicemiei, o bună oxigenare) terapie antimicrobiană și corticoizi.

Datorită gravității infecțiilor meningococice se impune introducerea vaccinării antimeningococice la copil, chiar în condițiile incidenței reduse în afara epidemiilor

Cuvinte cheie: infecții meningococice, sepsis, mortalitate crescută, vaccin

ABSTRACT

The meningococic sepsis to the child

The meningococic infections to the child, although have a relative low incidence, are a major problem of public health by season of elevated mortality (10%) and the gravitation of sequels.

Meningococic sepsis requires a supportive treatment (hydro electrolytics and acido-basic equilibration, carefully control of glycemia and a good oxygenation) antimicrobial therapy and corticoids.

Due to the gravitation of meningococic infections is enforced the introduction of antimeningococic vaccination to the child, even on the conditions of reduced incidences in aside of epidemics.

Key words: meningococic infections, sepsis, elevated mortality, vaccin.

Introducere

Infecția cu *Neisseria meningitidis* reprezintă o importanță problemă mondială de sănătate publică deoarece aceasta este asociată cu o rată crescută a morbidității și mortalității. Anual în lume sunt declarate aproximativ 500.000 de cazuri de infecții meningococice dintre care 10% se soldează cu deces. Deși incidența infecțiilor meningococice la copil (a formelor clinice de boală) este relativ scăzută, comparativ cu alte infecții, mortalitatea prin sepsis meningococic este crescută, ajungând până la 10% din totalul infecțiilor meningococice (80% dintre cazurile de meningocemie). Cazurile care supraviețuiesc prezintă de cele mai multe ori sechele grave (surditate, cecitate, convulsii, retard psihomotor, amputații etc.).

Meningocemia este o afecțiune specifică sugarilor și copiilor care nu au un titru protector de anticorpi specifici antimeningococici, și reprezintă o importantă cauză de deces la copil. O rată crescută a infecției meningococice a fost observată și la adolescenți.

În Anglia introducerea vaccinării antimeningococice la toți copiii, începând cu anul 1999, a dus la scăderea incidenței infecțiilor cu meningococ serogrup C cu 80%.

Etiologie

Neisseria meningitidis (meningococul) face parte din familia *Neisseriaceae*, alături de *Branhamella*, *Acinetobacter* și *Moraxella*. Este un diplococ Gram – negativ, măsurând 0.6 – 0.8 μm, care adesea este descris sub formă de boabă de cafea. Este un germe pretențios care se dezvoltă în medii

îmbogățite (agar – șocolat, agar – ser sau Muller Hinton) și 3-5 % atmosferă CO₂. Coloniile au dimensiunea de 1 – 5 mm diametru, sunt translucide și non-hemolitice. Este foarte fragil în mediul extern, fiind foarte rapid distrus în condiții de frig, căldură și uscăciune.

Pe baza specificității chimice și imunologice a capsulei polizaharidice, tulpinile de *Neisseria meningitidis* se pot clasifica în 13 serogrupuri, dintre care A, B, C, W135 și Y sunt răspunzătoare de majoritatea infecțiilor meningococice. Serogrupurile A, B, și C sunt responsabile de 90% din cazurile de îmbolnăvire.

Serogrupul A este răspunzător de infecții meningococice endemice în special în Africa și Europa, iar serotipurile B și C produc mici epidemii și, adesea cazuri sporadice în țările dezvoltate. Celelalte serotipuri sunt mai puțin virulente și produc forme subclinice de boală. Serogrupul B prezintă o mare labilitate antigenică și este slab imunogen.

Proteinele membranei externe din complexul lipoprotein-polizaharid sunt responsabile de efectul endotoxinic observat în infecția invazivă.

Epidemiologie

În ultimii 200 de ani de când a fost descoperit meningococul au fost descrise, în toate zonele geografice mai multe epidemii meningococice. Totuși, ca formă de manifestare a procesului epidemiologic, predomină forma endemică și forma sporadică a infecției meningococice.

Infecția meningococică este în primul rând o boală a copilului, peste 50 % dintre îmbolnăviri apărând sub vârsta de 4 ani.

*Gh. Jugulete - Medic Specialist Boli Infecțioase Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”, Asistent Universitar la Catedra de Boli Infecțioase, U.M.F. „Carol Davila” București.

**Monica Luminos, Rozina Iagăru - Medic Primar șef de Secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”

***Ruxandra Măntescu - Medic Primar Boli Infecțioase, Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”

Rata endemică a infecțiilor meningococice în țările dezvoltate este de 1 – 5 cazuri /100.000 de locuitori. În ultimele decade rata infecției meningococice în SUA a fost de 0.9 – 1.5 cazuri/100.000 de locuitori. În Europa, la mijlocul anilor '90, incidența infecției cu *N. meningitidis* a fost 1.3 – 1.7 cazuri/100.000 de locuitori. În Anglia și țara Galilor a fost descrisă o perioadă hiperendemică a infecțiilor cu meningococ grup C, începând cu anul 1985 și atingând un vârf în anul 1990, ceea ce a determinat, în Marea Britanie, introducerea vaccinării antimeningococice C a tuturor copiilor începând cu anul 1999.

Serogrupurile B și C sunt responsabile pentru cele mai multe cazuri de infecție meningococică în țările dezvoltate, dar infecția cu meningococ are variabilitate în timp și spațiu geografic. De exemplu, în SUA, procentul cazurilor de infecție cu meningococ grup Y, în anii 1990 – 1992, a fost de 9 % și de 34 % în perioada 1995 – 1998. De asemenea serogrupul A este răspunzător de majoritatea infecțiilor meningococice până în anii 1990. În schimb, în Africa și Asia continuă să predomine infecțiile cu serogrupul A și, mai recent, cu meningococul de grup W 135 (regiunea subsahariană a Africii). În timpul epidemiilor incidența infecțiilor meningococice din aceste zone poate crește la 1.000 cazuri /100.000 de locuitori.

În România incidența infecțiilor meningococice este de aproximativ 20 cazuri/ 100.000 de locuitori, predominând infecțiile cu meningococ serogrup B și C. În țara noastră s-au înregistrat patru vârfuri de morbiditate ale infecției meningococice, în anii: 1951, 1970 – '71, 1986 – '87 și 1990 – '92. În ultimul deceniu numărul cazurilor de infecție meningococică s-au înscris în media anuală cunoscută cu mici variații. Infecția meningococică apare sporadic, în tot timpul anului, cu o incidență mai mare iarna și primăvara, uneori fiind precedate de episoade de gripă tip A. Mortalitatea prin sepsis meningococic a fost de aproximativ 20 % din totalul infecțiilor meningococice declarate.

Sursa de infecție este reprezentată de om (singura gazdă naturală pentru infecția meningococică):

- Purtător nasofaringian de meningococ, prevalența stării de purtător în perioade non-epidemice variază între 2 – 38 %; procentul acestora crește până la 90 % în epidemii meningococice.
- Bolnavi cu diverse forme clinice și subclinice de infecție meningococică.

Calea de transmitere:

- Directă, cea mai frecventă, prin picături nasofaringiene.
- Indirectă, mai rar, prin obiecte contaminate.

Contagiozitatea este mare, dar virulența meningococului este scăzută, ceea ce explică numărul redus de forme clinice simptomatice comparativ cu numărul persoanelor infectate.

Receptivitatea este generală, cu un maxim la sugar și copil, aceasta fiind invers-proportională cu vârsta.

Imunitatea. Pe baza datelor epidemiologice s-a observat că imunitatea meningococică este de grup și survine după forme clinice și subclinice de boală, astfel încât 80 % din populația adultă prezintă anticorpi protectori. Infecția meningococică a căilor respiratorii este urmată de apariția, după un interval de 7 – 10 zile, de anticorpi bactericizi în ser. Acest răspuns imun nu înlătură starea de purtător, dar protejează gazda de infecția simptomatică. Nou-născuții în proporție de 50 % au anticorpi materni protectori până la vârsta de 6 luni, după care urmează perioada cu risc maxim de infecție (6 luni – 24 luni), în lipsa vaccinării.

O categorie aparte o reprezintă persoanele cu deficite

imunologice, în special de complement seric (C5 – C9) care sunt susceptibile la infecții meningococice severe, la care este recomandată vaccinarea antimeningococică (tabelul nr. I).

Patogenie

Meningococul pătrunde în organism prin intermediul mucoasei orofaringiene, calea de transmitere a infecției meningococice fiind aerogenă. De altfel meningococul poate coloniza orofaringele persoanelor sănătoase, în special la copii și tineri, în colectivități. Prin intermediul pililor externi, meningococul se atașează cu ajutorul unor receptori specifici de celulele epiteliale ale mucoasei epitelului rinofaringian, favorizând astfel declanșarea procesului infecțios. Prezența la acest nivel a anticorpilor specifici limitează infecția iar prin intervenția mecanismelor de apărare locală rezultă angina meningococică. Depășirea mecanismelor de apărare coroborată cu anumiți factori de risc și favorizanți (vezi tabelul nr. I) duce la diseminarea infecției meningococice ce are drept consecință apariția a două forme clinice de boală: meningita meningococică și/sau sepsisul meningococic.

Tabelul nr. I Factori de risc și favorizanți pentru infecția meningococică

- Vârsta – copii și adolescenți
- Sexul – incidență mai mare la sexul masculin
- Clima temperată, cu un vârf de incidență iarna – primăvara
- Călătoria sau rezidența în zone cunoscute cu incidență crescută a infecției meningococice cu serogrupul C
- Conviețuirea în condiții de aglomerație – creșe, grădinițe, cămine, campusuri, cazărmi militare etc.
- Condiții socio-economice precare
- Contact cu persoane purtătoare de meningococ sau cu diverse forme clinice de infecție meningococică
- Antecedente recente sau infecții virale concomitente ale tractului respirator (indeosebi gripa tip A)
- Gazde cu sistemul imun deprimat prin:
 - Boli maligne
 - Terapie cronică cu cortizon, azatioprină
- Gazde cu apărare scăzută prin:
 - Sinteză scăzută de imunoglobuline (hipo și agamaglobulinemie)
 - Deficite ale sistemului complement seric
- Disfuncția splenică (anemia cu celule falciforme)
- Splenectomia.

Diseminarea infecției meningococice se produce pe mai multe căi:

- Hematogen
- Limfatic – limfaticile faringo-amigdalene
- Perinervos – filetele nervului olfactiv.

Endotoxina, componentă lipopolizaharidică (LPS) a membranei externe a germenului este esențială în patogeniza infecțiilor meningococice sistemice. LPS și alte produse microbiene inițiază o cascadă, incluzând activarea complementului seric și eliberarea citokinelor, ce duce la afectarea endoteliului celulei, la scăderea tonusului vasomotor, la coagulare intravasculară diseminată, la depresia miocardică

și la colapsul circulator.

Capsula bacteriană meningococică se opune acțiunii mecanismelor de apărare (PMN, macrofage și sistemul complement), favorizând astfel bacteriemia și diseminarea infecției.

Prin mecanisme incomplet elucidate meningococul străbate bariera hemato-encefalică, probabil prin atașarea pililor bacterieni de receptori specifici ai celulelor plexurilor coroide. La acest nivel meningococii se multiplică deoarece mecanismele de apărare sunt minime, rezultând cantități crescute de endotoxină. Se activează cascada sistemului complementului seric, cu apariția fracțiunilor C_{3a} , C_{4a} , C_{5a} cu rol important în medierea sindromului inflamator. Prin eliberarea de IL1 și TNF se produce aflux de PMN rezultând un proces supurativ local care duce la complicații de tipul cloazonărilor la diferite nivele ale SNC. Eliberarea citokinelor și a metaboliților acidului arahidonic au drept consecință apariția edemului cerebral.

Infecția sistemică meningococică, cunoscută și sub numele de sindrom Waterhouse-Friederichsen sau purpura fulminans, este o formă supraacută de sepsis, declanșată de endotoxina meningococică, prin activarea complementului seric și eliberarea de citokine și, în final, declanșarea coagulării intravasculare diseminate și insuficiență multiplă de organ.

Leziunile care se produc în sepsisul meningococic sunt predominant vasculare, cu fenomene de tip vasculitic, necroze și tromboze rezultând peteșii întinse. Eruptia cutanată se produce prin embolusuri septice și prin microtromboze și necroze rezultate din declanșarea coagulării intravasculare diseminate.

Tablou clinic

Exprimarea clinică a bolii meningococice la copil a fost clasificată în anul 1987 de Sullivan și La Scolea în următoarele forme de manifestare:

- Bacteriemie fără sepsis
- Meningocemie fără meningită
- Meningită cu sau fără meningocemie
- Meningoencefalită
- Alte forme rare: endocardită, pericardită purulentă, artrite septice, endoftalmită, adenită mezenterică, osteomieliță, uretrite, cervicite și prostatite
- Meningococemia cronică

Sepsisul cu *Neisseria meningitidis* (meningococemia), caracterizat prin diseminare hematogenă, are o incidență scăzută în comparație cu celelalte forme clinice dar, este mai frecvent întâlnit la sugari și copii decât la adulți și are o rată mare de deces.

Perioada de incubație este de 2 – 10 zile, iar debutul bolii variază de la supraacut - în special la copil și sugar, la insidios - la adult care poate prezenta un sindrom febril nespecific. Infecția sistemică meningococică poate îmbrăca trei forme clinice care uneori se succed:

- Meningococemia acută caracterizată clinic prin febră, frisoane, herpes naso-labial, cefalee, mialgii, altralgii iar pe tegumente apare o erupție micro-purpurica care poate evolua spre peteșii uneori cu aspect hemoragic și însoțite de necroză. Tabloul clinic poate fi însoțit de convulsii tonoco-clonice generalizate, agitație psihomotorie sau, pacientul devine apatic, somnolent și intra în comă.
- Purpura fulminans (sindromul Waterhouse-Frid-

erichsen) reprezintă forma supraacută a meningococemiei caracterizată clinic prin stare generală extrem de gravă, erupție peteșială care se extinde și se generalizează rapid, febră, agitație psihomotorie, paloare urmată de cianoză, hipotensiune și comă. Se produce insuficiență multiplă de organ (MSOF) și coagulare intravasculară diseminată care duc la deces în câteva ore.

- Meningococemia cronică este formă clinică foarte rară manifestată prin episoade febrile, frisoane, artralgii, cefalee și noduli purpurici pe tegumente.

Complicații – clasificarea complicațiilor meningococice la copil (după Carol J. Baker)

1. Non-alergice:

Cardiovasculare:

- Pericardită
- Miocardită

Pulmonare:

- Pneumonie
- Pleurezie

Neurologice:

- Convulsii
- Paralizii de nervi cranieni
- Ataxie
- Herniere cerebrală
- Revărsat subdural
- Hipoacuzie sau surditate
- Cecitate

Articulare - artrite

2. Alergice sau mediate prin complexe imune (apar la 7 – 10 zile):

- Artrite
- Vasculite
- Pericardită
- Episclerită

Prognosticul este sever în cazul infecțiilor meningococice sistemice, la care rata mortalității poate ajunge la 20 %. Semne de prognostic nefavorabil:

- meningocemie fără meningită
- șoc sau comă
- purpură extinsă
- neutropenie
- trombocitopenie
- CID și miocardită

Cazurile vindecate sunt însoțite de sechele în aproximativ 20% dintre cazuri, cele mai frecvente sunt cele neurologice: hipoacuzie, surditate, cecitate, pareze, paralizii, nevrite, convulsii, hidrocefalie, atrofie cerebrală cu retard psihomotor etc.

Diagnostic

1. Diagnostic pozitiv

a. Date epidemiologice – contact cu:

- Cazuri cunoscute de infecție acută cu meningococ
- Purtători sănătoși de meningococ

b. Date clinice – vezi tabloul clinic al infecției meningococice cu diversele forme clinice.

c. Date de laborator

- Probe nespecifice: leucucitoză cu neutrofilie, trombocitopenie, sindrom inflamator acut (VSH - accelerat, Fibrinemie – poate fi scăzută în situația declanșării CID, cu prezența produșilor de degradare ai fibrinei, testul procalcitoninei pozitiv, proteina C reactivă crescută), timpul de protrombină crescut (în formele severe).
- Confirmarea infecției meningococice se face prin izolarea germeului în sânge (hemocultura) sau LCR (frotiu sau culturi). De asemenea meningococul mai poate fi izolat și din exudatul naso-faringian sau din elementele eruptive tegumentare.
- Metode moderne de diagnostic evidențiază antigenele microbiene în LCR prin latex aglutinare sau contraimmunoelectroforeză. Atunci când metodele de mai sus sunt negative se efectuează, din LCR, reacția de polimerizare în lanț (PCR) care are o specificitate crescută.
- Teste imunologice pentru identificarea unor posibile deficite (electroforeză, imunogramă, complement seric).

2. Diagnostic diferențial:**a. În perioada de debut:**

- Meningite acute virală sau bacteriene
- Encefalite acute hemoragice
- Infecții acute respiratorii superioare (virale sau bacteriene)
- Scarlatina
- Toxiinfecții alimentare
- Febra tifoidă
- Hepatite acute virale
- Leptospiroza
- Infecția cu Mycoplasma
- Boli de colagen

b. După apariția rash-ului

- Sepsisul cu alți germeni (îndeosebi Hib, stafilococ, pneumococ, acinetobacter)
- Endocardita bacteriană cu stafilococ auriu
- Infecția cu Ehrlichia canis
- Infecția cu enterovirusuri (Echo, Coxsackie)
- Rubeola
- Rujeola atipică
- Tifosul exantematic
- Purpura Henoch-Schonlein
- Purpura trombocitopenică idiopatică
- Reumatismul articular acut
- Vasculite diverse
- Boala Kawasaki
- Rickettsioze
- Sifilisul
- Reacții alergice medicamentoase
- Leucemia

Tratament

Tratamentul sepsisului meningococic trebuie început cât mai precoce, de preferat în primele minute de la internare, în secția de terapie intensivă. Infecția meningococică este o boală de declarare nominală și izolare obligatorie.

În ciuda terapiei antimicrobiene și de susținere, sepsisul meningococic este deseori letal. Terapiile adjuvante din sepsisul meningococic se concentrează asupra metodelor de neu-

tralizare a endotoxinei sau modulării cascadei inflamatorii.

1. Tratament simptomatic

- Combaterea febrei, convulsiilor, vărsăturilor.

2. Tratament etiologic – antibiotic 7 – 10 zile:

- Penicilină G – 200.000 UI/kgc/zi i.v. în 4 prize sau
- Ampicilina – 300 mg/kgc/zi i.v. în 4 prize sau
- Ceftriaxona – 100 mg/kgc/zi i.v. în 2 prize sau
- Cefotaxima – 200 mg/kgc/zi i.v. în 2 – 3 prize sau
- Cloramfenicol – 75 – 100 mg/kgc/zi i.v. în 4 prize (se recomandă la bolnavii alergici la betalactamine).

În unele țări (Spania) au fost descriși meningococi rezistenți la penicilină (CMI 0.1 – 1 μg/ml) în proporție de 5 – 20 %. S-au descris de asemenea tulpini rezistente la penicilină (CMI 250 μg/ml sau mai mult) prin producere de betalactamaze și chiar parțial sensibili la cefalosporine (într-o mică proporție).

3. Tratament patogenic

- Combaterea edemului cerebral - depletive (manitol, furosemid)
- Antiinflamatorii nesteroidiene (paracetamol, nurofen)
- Corticoterapie (HHC – 10 - 30 mg/kgc sau Dexametazona – 0,6 – 1 mg/kgc) timp de 2 – 4 zile.
- Sedative, anticonvulsivante (fenitoin, diazepam, fenobarbital)
- Corectarea dezechilibrelor acido-bazice și hidroelectrolitice

Tratamentul adjuvant al sepsisului meningococic:**1. Neutralizarea endotoxinei**

Strategiile de neutralizare a endotoxinei au arătat inițial rezultate încurajatoare la modelele de sepsis meningococic experimental sau endotoxemie, dar nici una dintre acestea nu au demonstrat o reducere a mortalității atunci când s-au aplicat la studiile clinice controlate de sepsis meningococic. Cel mai promițător exemplu îl constituie utilizarea proteinei recombinată care, administrată la copiii cu sepsis meningococic, a dus la scăderea complicațiilor și la o evoluție mai bună a bolii.

Studii recente efectuate la copii, au arătat că administrarea de anticorpi monoclonali anti – endotoxina, de tip Ig M (HA-1A) scad mortalitatea prin sepsis cu germeni Gram-negativi. Totuși, administrarea acestor produși anti-endotoxină nu au scăzut semnificativ rata mortalității prin sepsis meningococic la copil.

Alți agenți antiendotoxinici cu rezultate promițătoare se află în studiu: Lipidul A analog E-5531, peptide derivate din lactoferina și lipoproteine cu densitate foarte mică.

2. Modulatori ai inflamației

- Corticosteroidii inhibă multe componente ale procesului inflamator: producția de citokine, cascada complementului, funcțiile neutrofililor și migrarea acestora. Date despre beneficiul corticoterapiei în meningococemie sunt controversate. Studii recente arată faptul că aceasta are un efect benefic

la copiii cu sepsis meningococic care asociază și insuficiența suprarenaliană dar și pentru prevenirea complicației surditate neurosenzorială.

- b. Terapia cu anticitokine de tipul TNF- α a fost studiată la adulții cu șoc septic, la care reduce mortalitatea. Antagoniștii de receptori pentru IL-1 nu aduc nici un beneficiu la bolnavii cu sepsis meningococic. Datorită variațiilor concentrațiilor serice de citokine în funcție de pacient și de evoluția clinică, pentru a fi benefice, aceste terapii necesită acțiune multiple la diverse niveluri din cascada.
- c. Au fost raportate cazuri de hemodializă și plasmafereză la copiii cu sepsis meningococic în scopul eliminării din ser a citokinelor proinflamatorii. Rezultatul acestor studii arată că hemodializa nu aduce beneficii pacienților cu sepsis meningococic, dar plasmafereza reduce procesul inflamator și declanșarea insuficienței multiple de organ dar nu influențează indicii de supraviețuire.

3. Tratamentul coagulopatiei de consum (CID)

Proteina C umană activată recombinată, cunoscută sub numele de drotrecogin alfa (activat), este singura terapie adjuvantă aprobată pentru pacienții cu sepsis. Proteina C este dependentă de vitamina K, cu proprietăți anticoagulante, fibrinolitice și antiinflamatorii. Mulți pacienți cu sepsis au nivele scăzute de proteină C activată. Cu cât aceasta este mai scăzută cu atât evoluția este mai nefavorabilă. Studii recente arată că administrarea cât mai precoce a proteinei C activate la pacienții cu sepsis meningococic crește eficacitatea acesteia și reduce rata mortalității. Cel mai important impediment după administrarea de proteină C activată este riscul de asociere a unei hemoragii severe, inclusiv hemoragie intracraniană. Studii randomizate care evaluează rezultatele administrării proteinei C activate la copilul cu sepsis meningococic sunt în curs de desfășurare. Unele studii sugerează că heparina reduce severitatea necrozelor în sepsisul meningococic, dar nu a fost demonstrat nici un efect asupra supraviețuirii la modele animale sau în studiile clinice cu număr redus de cazuri.

Agentele fibrinolitice au un beneficiu limitat în sepsis și au risc crescut de hemoragie.

Serin-proteazele sunt importante în activarea complementului seric și a sistemelor fibrinolitice. S-a încercat inhibarea specifică a acestor enzime cu diverși inhibitori de serin-proteaze, dar rezultatele, promițătoare teoretic, aduc puține date care să susțină utilizarea lor în meningocemie.

Plasma proaspătă congelată conținând factori de coagulare a fost recomandată ca terapie adjuvantă a sepsisului meningococic, furnizând atât resuscitare lichidiană cât și imunomodulatoare.

4. Tratamentul șocului septic meningococic

În sepsisul meningococic resuscitarea lichidiană (umplerea vasculară) precoce și agresivă este esențială în restabilirea volumului intravascular, în ameliorarea debitului cardiac și menținerea presiunii sanguine.

Trebuie monitorizate nivelurile potasiului și calciului pentru a maximiza funcția cardiacă și uneori poate fi necesară corectarea acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu 8,4 % și dializa pentru a trata insuficiența renală care rezultă din necroza corticală sau din mioglobulinurie.

5. Administrarea de imunoglobulină i.v. s-a dovedit eficientă prin aportul de anticorpi specifici și acțiunea de

inhibiție a activării celulelor T.

Profilaxie

În schema de vaccinare obligatorie a Ministerului Sănătății nu este prevăzută vaccinarea obligatorie antimeningococică datorită riscului scăzut de îmbolnăvire în afara epidemiilor. În zonele unde au fost descrise epidemii de infecție meningococică se recomandă vaccinarea antimeningococică sau chimioprofilaxia la contactii bolnavilor sau purtători nasofaringieni de meningococ.

Vaccinarea antimeningococică. S-a realizat și este folosit în întreaga lume un vaccin polizaharidic tetravalent împotriva serogrupurilor A, C, Y și W-135. Studiile clinice au demonstrat că răspunsul prin anticorpi la vaccinurile capsulare polizaharidice nu este de lungă durată, mai ales la copiii mici. Datorită ineficienței relative a vaccinurilor capsulare polizaharidice la copiii sub 2 ani și a duratei limitate de protecție, vaccinarea de rutină cu aceste vaccinuri nu este recomandată de către ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Totuși, vaccinurile capsulare polizaharidice antimeningococice sunt recomandate în controlul epidemiilor meningococice și pentru vaccinarea de rutină a persoanelor cu risc crescut de infecție (persoane cu deficit de complement seric, cu asplenism și personalul medico-sanitar expus la infecția cu *N. meningitidis*).

Vaccinurile capsulare conjugate polizaharido-proteice. Primul vaccin conjugat polizaharid-proteină a fost vaccinul conjugat anti Hib. Odată cu dezvoltarea vaccinurilor conjugate s-au dezvoltat și vaccinurile meningococice. Conjugarea capsulei polizaharidice a *N. meningitidis* la o proteină de transport permite vaccinului să inducă un răspuns imun mai puternic la sugari comparativ cu vaccinurile capsulare simple.

Vaccinurile bazate pe polizaharide non-capsulare s-au dovedit a fi imunogene la adulți și copii mari (70 – 80 % eficacitate în decurs de un an), dar imunogenitatea a fost marcat mai scăzută la sugari și copiii mici.

Vaccinurile derivate din genom se obțin prin purificarea proteinelor din componentele unui organism pentru a identifica secvențele proteinelor care reprezintă potențiale antigene. Această metodă, denumită și vaccinologia inversă (reverse vaccinology), are potențialul de a identifica un vaccin cu protecție largă, cu imunogenitate îmbunătățită. Unele antigene derivate din genom au fost ulterior evaluate ca și candidați potențiali pentru vaccin, incluzând proteinele exprimate la suprafață cum ar fi proteinele de adezivitate și lipoproteinele. Aceste proteine derivate din genom sunt încă în studii clinice.

Chimioprofilaxia se adresează contactilor bolnavilor și purtătorilor nasofaringieni de meningococ. Se pot utiliza:

- Rifampicina – 2 zile:

- 5 mg/kg/zi la nou-născut
- 10 – 20 mg/kg/zi la copilul > 1 lună

Cu rezultate foarte bune în eradicarea rapidă a stării de purtător, dar pot să apară tulpini rezistente prin folosirea ei pe scară largă.

- Ciprofloxacina – 10 – 15 mg/kgc/zi timp de 5 zile dacă nu se obține sterilizarea (la copil indicația este discutabilă).

Concluzii

În ciuda multiplelor metode țintite și a datelor preclinice încurajatoare nici o terapie adjuvantă unică nu a demonstrat un impact asupra morbidității și mortalității în sepsisul meningococic.

Inițierea rapidă a terapiei antimicrobiene, resuscitarea lichidiană intensă și îngrijirea suportivă intensivă care include rezolvarea tulburărilor hidroelectrolitice din sânge și o bună oxigenare, suplimentarea glucocorticoizilor în cazurile dovedite de insuficiență adrenaliană și controlul atent al glicemiei, sunt principalele obiective în tratamentul sepsisului meningococic.

Deoarece meningococemia ucide mai rapid decât altă boală infecțioasă, se impune introducerea vaccinării antime-ningococice a copiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. **J.G. Bartlett** – Pocket Book of Infectious Disease Therapy, 2004, pag. 133 – 134.
2. **R. E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson** – Nelson textbook of pediatrics, W. B. Saunders, 16th ed., 2000, p. 959 - 964.

3. **L. Danzing** – Meningococcal Vaccines - The Pediatric Infectious Disease Journal, Supplement, Vol. 23, Nr. 12, dec.2004, pag.285.

4. **D.M. Granoff et all** – Persistence of Anticapsular Group C Meningococcal Antibodies - The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol. 24, Nr. 2, february 2005, p.132.

5. **C.M. Healy, C. J. Baker** – Meningococcal Vaccines - The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol. 24, Nr. 2, february 2005, p.175.

6. **G. Krause, C. Blackmore, S. Wiersma, C. Lesneski, L. Gauch** – Mass Vaccination Campaign Following Community Outbreak of Meningococcal Disease - Emerg Infect Dis 8(12), 2002. © 2002 Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

7. **NeisVac-C** – Product Monograph

8. **A. J. Pollard** – Global Epidemiology of Meningococcal Disease and Vaccine Efficacy - The Pediatric Infectious Disease Journal, Supplement, Vol. 23, Nr. 12, dec.2004, pag.274.

9. **M.D. Snape et.all** – Duration of Meningococcal C Vaccine Seroprotection - The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol. 24, Nr. 2, february 2005, p.128.

10. **M. Fischer et all** – Meningococcal sepsis - The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol. 24, Nr. 2, february 2005, p.177.