

INFECȚIA MENINGOCOCICĂ LA COPII. PARTICULARITĂȚI CLINICE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Tatiana ALEXEEV¹, Ludmila SERBENCO¹, Ludmila MANIC²,
Stela CORNILOV², Valeriu ALEXEEV³, Natalia PANȚA³,
¹Catedra Boli Infecțioase, Clinica Boli Infecțioase la Copii
Valentina Halitov, USMF Nicolae Testemițanu,
²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii,
³Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie N. Testemițanu

Summary

Meningococcal infection in children. Clinical features of diagnosis and treatment

Meningococcal infection continue to be an actual problem that frequently affects children both in Republic of Moldova and in other countries. It's one of the most serious infectious disease that evolve under different clinical forms such as localized, generalized, or associated one, also including central nervous system injuries. Thus in the last years were observed sporadic cases with meningococcal infection, it still remain a major problem, because young children often develop generalized forms with fulminant evolution and serious consequences. During the (2010-2015) years, we analysed in a retrospective and prospective way 43 cases with meningococcal infection in Municipal Infectious Diseases Hospital for Children and observed that more affected were children untill five years. In recent years we met cases of disease in the summer time, which fared with a serious evolution and were successfully treated. Frequently we observed associated forms of meningococcal infection. Neisseria meningitidis type C was etiologic agent most confirmed.

Keywords: meningococcal infection, generalized forms, localized forms, associated meningococcal infection, etiological confirmation

Резюме

Менингококковая инфекция у детей. Клинические особенности, диагностика и лечение

Менингококковая инфекция продолжает оставаться нынешней проблемой, заражая детей как в Молдове, так и в других странах. Это одна из самых серьезных инфекций, которые развиваются при различных клинических формах: локализованные, генерализованные и смешанные, включая центральную нервную систему. Несмотря на то, что в последние годы встречались спорадические случаи, все-таки болезнь остается серьезной проблемой, потому что у маленьких детей часто возникают генерализованные формы с молниеносной эволюцией и с тяжелыми последствиями. В исследовании проведен анализ 43 случаев менингококковой инфекции в течение 5 лет (2010-2015 гг.), в Детскую Инфекционную Больницу, где обнаружили, что в основном страдают дети в возрасте до пяти лет, а также случаи менингококковой инфекции в летний период. Часто встречались смешанные формы заболевания, а преобладающим этиологическим агентом был менингококк типа C.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, генерализованная форма, смешанная форма, локализованная форма, этиологическое подтверждение

Introducere

Infecția meningococică (IM) este o boală infecțioasă acută, cauzată de meningococi, cu perioada de incubație de 2-7 zile. Mecanismul de transmitere este unul predominant aerian prin picături, sezonalitatea de iarnă-primăvară; are variate forme clinice – de la localizate până la generalizate, cu afectare poliorganică [3-6, 9]. Este o afecțiune endemo-epidemică, a cărei severitate depinde de serogrupul *Neisseria meningitidis* (A, B, C, D, 29-E, X, Y, Z, W-135), (H, I, K, L, N recent indentificate) [14]. În lume se cunosc 300.000-500.000 de cazuri de IM. Incidența anuală este de 1-2 cazuri la 100.000 populație (cazurile sporadice); s-au întâlnit și cazuri epidemice (>10-1000 cazuri la 100.000), pandemice în cazul IM produsă de *Neisseria meningitidis* serogrupul A [19, 21, 22].

La ora actuală, zone epidemice cu IM nu se întâlnesc. Țări cu endemicitate redusă (< 2 cazuri la 100.000 populație pe an) sunt cele din Europa (Bulgaria, Austria, Estonia, Finlanda, Suedia); America de Nord (Canada) și de Sud (Argentina); regiuni cu endemicitate moderată (2-10 cazuri la 100.000 populație pe an) sunt în Africa de Sud; Europa (Belgia, Anglia, Spania, Norvegia); America de Sud (Brazilia); Pacificul de Vest (Australia), iar cu endemicitate înaltă (>10 cazuri la 100.000 populație pe an și/sau un caz de epidemie în ultimii 20 ani) sunt Africa (Angola, Burkina-Faso, Burundi, Niger, Nigeria, Ethiopia); Regiunea Mediteraneană de Est (Arabia Saudită); Pacificul de Vest (Noua Zeelandă, Australia); America de Sud (Uruguay).

În Republica Moldova, din anul 2000 se observă perioada interepidemică. În anul 2007, incidența a fost de 1,4-2,47 cazuri la 100.000 populație, în 2013 – 0,63 la 100.000 populație; în 2014 – 1,62 la 100.000, iar în 2015 – 1,49 la 100.000 populație [3, 5, 13]. În RM, ca și în Europa, se descriu cazuri cu *Neisseria meningitidis* tipurile B și C. Evoluție mai ușoară o au formele localizate de IM, dar pot evolua spre forme grave generalizate cu șoc toxiinfecțios (ȘTI) și edem cerebral acut (ECA) de diferit grad, cu sechele și exitus (în IM fulgerătoare).

În țările cu servicii medicale avansate, în formele generalizate ale IM, decesul survine până la 15% din bolnavi [6, 7, 8]. Clinica este severă, comparativ cu copilul mare, la nou-născut și sugar decurge atipic: cu febră, vome, diaree, sindrom respirator, țipăt inconsolabil, hiperexcitabilitate psihomotorie, fontanela anterioară bombată, semne

meningiene disociate, semnul Lesage pozitiv, erupții cutanate de tip maculo-papulos (în meningococemie) [3, 4, 6, 7, 8, 16].

Confirmarea diagnosticului se bazează pe datele clinico-epidemiologice, paraclinice nespecifice și specifice: puncția lombară, examenul bacteriologic (al LCR, sângeului, secrețiilor nazofaringiene); bacterioscopia (LCR, picătura groasă a sângeului), unde se depistează diplococii gramnegativi intra-extracelulari. Decisive sunt metodele imunologice de diagnostic: RPL (PCR), RHA, IF, LA, CIEF [1, 3, 9, 13, 21]. O nouă metodă ar fi „secvențierea materialului amplificat în vederea decelării genelor de rezistență” [2].

Sunt posibile complicații și sechele precum sindromul de hipertensiune intracraniană, pareze, paralizii, hidrocefalie internă, sechele psihice, sindrom epileptiform ș.a. [3, 4, 15, 18]. Măsurile de prevenire presupun atât metode nespecifice, cât și specifice: vaccinurile polizaharide mono sau bivalente (A, C), tetravalente (A, C, Y, W135). În ianuarie 2013, un nou vaccin *Men B* a fost licențiat în Europa, iar în martie 2015, Regatul Unit al Marii Britanii propune și efectuează imunizarea copiilor de 2, 4, 12 luni cu vaccin conjugat *Men B* [12, 16, 17]. În Rusia, începând cu anul 2015, este susținută vaccinarea cu vaccinul *Menactra*, elaborat în Franța [12, 14, 20].

Scopul studiului este de a demonstra particularitățile clinico-evolutive ale infecției meningococice la copii, a evalua rezultatele investigațiilor efectuate, tratamentul etiopatogenetic, consecințele bolii, precum și situația epidemiologică în Republica Moldova, comparativ cu alte țări ale lumii.

Materiale și metode

În calitate de materiale și metode de cercetare au servit 43 de fișe medicale, studiate retrospectiv și prospectiv în perioada 2010-2015, în cadrul Catedrei *Boli Infecțioase*, Clinica de Boli Infecțioase la Copii *Valentina Halitov*, USMF *Nicolae Testemițanu*. Au fost analizate aspectele clinico-paraclinice, epidemiologice, evoluția, diagnosticul și tratamentul IM la etapa actuală.

Rezultate și discuții

În anii 2010-2015 au fost spitalizați 43 de bolnavi cu următoarele forme clinice: meningococemie – 8 (18,60%) cazuri, meningită – 3 (6,97%), forma mixtă (asociată) – IM–meningită–meningococemie – 33 (74,41%) cazuri. Incidența anuală a bolii demonstrează că în 2011 au fost semnalate 11 cazuri (25,58%), în 2012 – 8 (18,60%), în 2013 – 3 (6,98%). În anii 2010, 2014, 2015 s-au înregistrat câte 7 (16,28%) cazuri anual.

IM s-a întâlnit mai frecvent la copiii din spațiul urban – 33 (76,74%), iar din cel rural – la 10 (23,26%), cu predominarea bolii la sexul feminin – 25 (58,13%), comparativ cu cel masculin – 18 (41,86%). Repartiția

pe grupe de vârstă demonstrează că 19 copii (44,19%) aveau între 4 luni și 1 an, 12 (27,91%) – 1-3 ani, 7 (16,28%) – 3-5 ani, 6 (13,95%) – între 5 și 8 ani (vezi tabelul).

Incidența infecției meningococice pe grupe de vârstă (2010-2015)

Vârsta (luni/ani)	Cazuri	
	Nr.	%
4 luni – 1 an	19	44,19
1 – 3 ani	12	27,91
3 – 5 ani	7	16,28
5 – 8 ani	6	13,95
Total	43	100

Studiul a relevat că 12 (27,90%) copii sunt încadrați în instituții școlare și preșcolare, iar 31 (72,10%) nu frecventează vreun tip de instituție. Contacte cu bolnavii de IM nu s-au depistat. Mai des pacienții au fost în contact cu bolnavi de infecții respiratorii acute – 25 (58,14%) copii. Distribuția sezonieră a fost maximală primăvara – 17 (39,53%) cazuri; iarna s-au înregistrat 12 (27,90%), toamna – 10 (23,25%), vara – 4 (9,30%) cazuri. În prima zi de la debutul bolii s-au internat 26 (60,47%) de bolnavi, a doua zi – 16 (37,21%), a treia zi – 1 (2,32%) pacient. Diagnosticul de trimitere în staționar a fost de IM–meningită–meningococemie – 12 (27,91%) cazuri; IM–meningococemie – 6 (13,95%); IM–meningită – 4 (9,31%); alte afecțiuni de origine respiratorie, digestivă ori contact – 21 (48,83%) cazuri.

Pacienții au fost transportați cu ambulanța la spital, cu acordarea asistenței medicale conform etapelor Protocolului Clinic Național. Diagnosticul la momentul internării a fost: IM–meningită–rino-faringită(?) – 1 (2,32%) pacient, IM–meningită–meningococemie – 25 (58,13%), IM–meningococemie – 8 (18,60%), IM–meningită – 2 (4,65%). Din toți aceștia, 35 (81,39%) au dezvoltat diferite grade de șoc toxicoinfecțios (ȘTI) și edem cerebral acut (ECA). ȘTI de gr. I – 9 (25,71%) cazuri, ȘTI gr. II – 5 (14%), ȘTI gr. III – 2 (5,71%). Cu ECA de gr. I-II au fost 3 (9%), ECA gr. III – 2 (6%). Formele asociate au decurs cu ȘTI gr. I și ECA gr. I – 9 (26%), ȘTI gr. II și ECA gr. II – 4 (11,42%), ȘTI gr. III și ECA gr. III – 1 (3%) caz (*figura 1*).

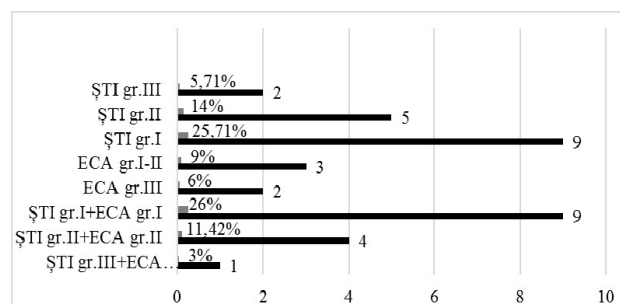


Figura 1. Stările critice la bolnavii cu infecție meningococică (2010-2015)

La ½ din pacienți, IM a evoluat cu maladii concomitente: manifestări mucocutanate de tipul gingivostomatită herpetică, herpes labial – 3(6,97%) cazuri, infecție respiratorie acută – 5 (11,62%), malnutriție – 3 (6,97%), anemie – 19 (28,83%), amigdalită lacunară – 3 (6,97%), gastroenterocolită acută – 5 (11,62%). IM a debutat brusc la 24 de copii (55,81%), iar la 19 (44,18%) a survenit pe fondul unei infecții acute de căi respiratorii superioare. Cei mai mulți bolnavi au fost internați în stare gravă – 20 (46,51%), cu stare foarte gravă –14 (32,55%), iar medie – 9 (20,93%) (figura 2).

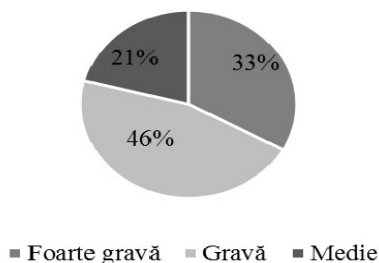


Figura 2. Starea generală a bolnavilor cu infecție meningococică la internare

Manifestările clinice la debutul bolii au fost: febra, cefaleea, vomelile repetate, erupțiile hemoragice, iar la sugari – diaree, convulsii, țipăt inconsolabil (figura 3).

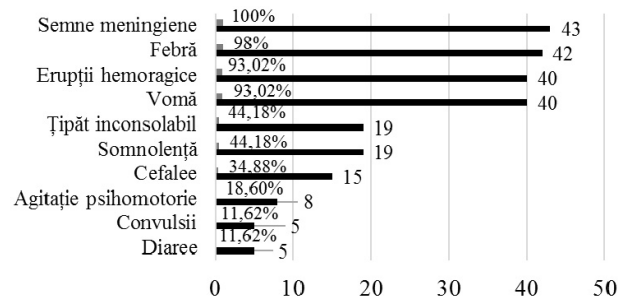


Figura 3. Frecvența principalelor semne clinice la debutul bolii (2010-2015)

La 24 de bolnavi (55,81%), valorile temperaturii erau peste 39,5°C, la 13 (30,23%) – de 38,0-38,9°C, la 5 (11,62%) – 37,0-37,9°C și la 1 (2,32%) temperatura era în limitele normei. Sindromul de hipertensiune intracraniană (cel mai timpuriu) s-a manifestat prin vomă la 40 (93,02%), cefalee – 15 (34,88%), convulsii – 5 (11,62%). Modificările stării de conștiință au predominat din primele zile: 13 (30,23%) bolnavi cu starea conștiinței clară, 14 (32,55%) – obnubiți, 9 (20,93%) – în stupor, 4 (9,31%) – cu sopor, iar în comă – 3 (6,98%). Bolnavii au prezentat semne meningiene: redoarea cefei – 42 (97,67%), semnul Brudzinski superior – 38 (88,37%), Kernig – 35 (81,39%), iar sugarii și copiii mici au prezentat semne Lesaje, bombarea

fontanelii anterioare, dilatarea vaselor în zonele temporală și pectorală, plafonarea ochilor, strigăt plângător (țipătul meningitic), vomel și regurgitații, modificarea respirației – 5 (11,62%). Durata acestora a fost de 3-5 zile la 16 (37,21%) copii, 1-3 zile – la 15 (34,88%), >10 zile – 2 (4,66%). Din prima zi de boală, rash hemoragic au dezvoltat 37 (92,5%) pacienți, a doua zi – 3 (7,5%), cu durata de 3-5 zile.

IM prezintă pericol prin caracterul și dimensiunile erupțiilor, a căror gravitate se rezumă la necrozare și consecințele acesteia. Erupții hemoragice punctiforme s-au observat la 16 (37,20%) bolnavi, hemoragice cu necroze centrale – 13 (30,23%), maculopapuloase – 11 (25,59%), iar dimensiunile au fost de ordinul milimetrilor și centimetrilor: 0,1-0,2*0,3-0,5 mm – 13 (30,23%); 1,0-1,2*1,1-1,5 cm – 21 (48,83%); 1,5-3,0*1,5-3,5 cm – 5 (16,27%); 3,0-4,0*5,0-6,0 cm – 4 (9,31%). Au fost erupții și la nivelul extremității superioare a corpului, pe întreaga suprafață tegumentară și pe mucoase (semn de gravitate) la 9 (20,93%) pacienți.

S-au observat modificări ale indicilor vitali (PS, T/A, FR, t^o, diureză): 19 (44,19%) bolnavi aveau Ps 109-141 b/min, 17 (39,53%) – 76-108 b/min, 5 (11,63%) – 142-174 b/min, 2 (4,65%) – 175-202 b/min. La 13 (30,23%) copii s-au înregistrat T/A 100/60-110/70 mmHg. Valori de 80/50 mmHg – la 12 (27,90%), 120/80-130/80 mmHg la 5 (11,62%), ≥ 130/80 mmHg – 2 (4,65%). Majoritatea copiilor au prezentat tahipnee: 29-39 r/min s-au observat la 10 (23,25%) pacienți, 18-28 r/min – la 29 (67,44%). Modificările au durat între 1 și 3 zile. La 26 (60,46%) pacienți, diureza era adecvată, oligurie – la 12 (27,81%), iar anurie – la 5 (11,63%) bolnavi. Hemoleucograma demonstra anemie de gradul I la 37 (86,04%) bolnavi, 5 (11,62%) – leucopenie, iar 38 (88,37%) – leucocitoză semnificativă, cu devierea formulei leucocitare spre stânga și viteza de sedimentare a hematiilor accelerată, cu modificări >10 zile. Analiza LCR a constatat că în ½ cazuri numărul de celule era între 5000 și >10.000 în 1 mm³; pleiocitoză neutrofilică. S-a evidențiat proteinorahia crescută (1,1- 3,0 g/l) la 30 de copii (69,76%); la 13 (30,24%) – 0,33-1 g/l și glicorahie redusă – la 28 (65,12%) bolnavi – sub 2,8 mmol/l.

Confirmarea etiologică a IM a fost posibilă din sânge, LCR, prin PCR LCR, latex-aglutinare, microscopia LCR, picătura groasă a sângelui, evidențiată la 10 (23,25%) bolnavi. Cu *Neisseria meningitidis* tip C – 9 (21%), 1 caz (2,32%) – cu *Neisseria meningitidis* tip A, iar fără confirmare – 33 (77%).

Tratamentul etiotrop din momentul internării a fost efectuat cu penicilină la 1 bolnav (2,32%), cu cefalosporine din generația a III-a – 5 (11,62%), fiind continuat astfel 10 zile. Alți 27 (62,79%) au primit cloramfenicol în decurs de 24-48 ore, după care s-au

administrat cefalosporine din generația a III-a, iar la 10 (23,25%) tratamentul antibacterian din start a fost asociat cu o aminopenicilină și cu cefalosporine din generația a III-a sau amikacină.

Tratamentul patogenetic a inclus: rehidratare perorală, sol. glucoză 10%, sol. ringer lactat – 26 (60,46%); albumină 10% și plasmă proaspăt congelată – 16 (37,20%); furosemid – 20 (46,51%), sol. manitol – 8 (18,60%), diazepam – 5 (11,62%). Corticoperie cu dexametazon, prednisolon, hidrocortizon – 26 (60,46%) bolnavi.

Pe parcurs au dezvoltat complicații 8 (18,60%) bolnavi: hepatită toxică – 3 (6,97%), cardiopatie toxică – 3 (6,97%), nefrită toxică – 2 (4,65%). Durata spitalizării (zile/pat) a fost în medie de 15 zile, maximal – 26 zile. După tratament, starea pacienților s-a ameliorat, fiind externați la domiciliu sub supravegherea medicului de familie și a neurologului timp de 2-3 ani.

Concluzii

1. În perioada 2010-2015, în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii au fost înregistrate 43 de cazuri cu infecție meningococică, cu afectarea preponderent a copiilor până la 5 ani (88,37%), din care 50% aveau vârsta până la 1 an.
2. În anul 2015 s-a observat o creștere a cazurilor cu infecție meningococică gravă în perioada de vară, comparativ cu anii precedenți.
3. Infecția meningococică decurge cu particularități clinice la copiii mici, cu predominarea sindromului respirator sau/și gastrointestinal, sindrom convulsiv, exantem maculopapulos, semne meningiene discrete, evoluție fulminantă.
4. Confirmarea etiologică a infecției meningococice a avut loc în 10 (23,25%) cazuri, din care *Neisseria meningitidis* tip C – la 9 bolnavi (20,93%), *Neisseria meningitidis* tip A – la 1 bolnav (2,32%).

Bibliografie

1. Andres A. Payson *Handbook of Meningococcal Disease Management*, 2002, p. 19-23.
2. Elena Roxana Nemescu. Teză de doctorat *Infecția meningococică. Considerații clinice, diagnostice, terapeutice și particularități evolutive*. Iași, 2014, p. 62-68.
3. Galina Rusu. *Boli infecțioase la copii*. Manual. Chișinău, 2012, p. 65-76.
4. Harrison L.H., Pass M.A., Mendelsohn A.B. et al. *Invasive meningococcal disease in adolescents and young*, p. 455-450.
5. Protocol Clinic Național. *Infecția meningococică la copii*, Chișinău, 2012, p. 13-33.
6. Тимченко В.Н., Т.М. Чернова, *Менингококковая инфекция у детей*. Москва, 2008, с. 43-48.
7. Учайкин В.Ф., Молочный В.П., *Неотложные состояния в педиатрии*. Москва, 2005, с. 319-325.
8. Учайкин В.Ф. *Инфекционные болезни у детей*. Москва, 2013, с. 374-378.
9. *Red Book Report of the Committee on Infections Diseases*. American Academy of Pediatrics, 2003.
10. *Guidelines for the management, prevention and control of meningococcal disease in South Africa*. 2011, p. 1-17.
11. *Control of epidemic meningococcal disease*. WHO practical guidelines. 2nd edition. World Health Organization. Emerging and other Communicable Diseases, Surveillance and Control, 2011, p. 87-89.
12. Press Release (22 January 2013). *Novartis receives EU approval for Bexsero, first vaccine to prevent the leading cause of life-threatening meningitis across Europe*. Novartis. Retrieved 12 February 2013.
13. <http://www.cnsp.md>
14. <http://www.fitolavka.ru>
15. <http://www.medscape.com/>
16. <http://meningitis.com.au/>
17. <http://www.ovg.ox.ac.uk/>
18. <http://patient.info/health/meningococcal-infection>
19. <http://pophealthmetrics.biomedcentral.com/>
20. <http://www.vaccinet.ro>
21. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/>
22. <http://www.who-int.com>

Tatiana Alexeev,

e-mail: tatiana.alexeev@usmf.md,

tel.: 068714780