

## MENINGOKOKNA BOLEST - EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE ZNAČAJKE

ELVIRA ČELJUSKA-TOŠEV, SUZANA BUKOVSKI-SIMONOSKI, MARIJA GUŽVINEC, GORANA KOVAČEVIĆ, IVICA KNEZOVIC\*

*Neisseria meningitidis* glavni je uzročnik bakterijskog meningitisa u djece i adolescenata u Hrvatskoj. Najveći broj hospitalizacija zbog invazivne bakterijske bolesti u djece otpada na invazivnu meningokoknu bolest (IMB). U Hrvatskoj se bolest javlja sporadično, a najčešći je uzročnik *Neisseria meningitidis* serološke grupe B. Unatoč relativno malom udjelu u morbiditetu i mortalitetu djece i cjelokupnog pučanstva, ona predstavlja značajan medicinski problem. Klinička slika može varirati od sasvim blagog oblika bolesti do fulminantne sepse s fatalnim ishodom u roku od nekoliko sati. Stoga je rano prepoznavanje i rano započinjanje liječenja ključno za povoljan ishod bolesti. Zbog potencijala da se IMB javi u epidemijom obliku, ona predstavlja i značajan javnozdravstveni problem. U ovom radu prikazujemo epidemiološke i kliničke značajke IMB u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u razdoblju od 2003. do 2010. godine.

Deskriptori: INVAZIVNA MENINGOKOKNA BOLEST, SEPSA, BAKTERIJSKI MENINGITIS

### UVOD

Meningokokna se bolest može javiti u većeg broja ljudi, ponekad u obliku epidemije, i predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Uzročnik je bakterija *Neisseria meningitidis*, a na temelju razlika kapsularnih polisaharidnih antigena meningokoka razlikujemo 13 serogrupa.

Invazivna je bolest najčešće uzrokovana serološkim grupama A, B, C, Y, W-135. U Hrvatskoj je najčešća serološka grupa B, u manjoj mjeri grupa C, a ostale grupe (Y i W 135) javljaju se vrlo rijetko. Meningokokna je bolest najčešća u dojenčadi i male djece te u djece školske dobi, a u većini slučajeva radi se o meningitisu, sepsi ili sepsi s meningitisom.

U Hrvatskoj se bolest u pravilu javlja sporadično. Nakon uvođenja rutinskog cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b te sve češće primjene

\*Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Adresa za dopisivanje:  
Elvira Čeljuska-Tošev, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10000 Zagreb, Mirogojska 8  
E-mail: eceljuska@bfm.hr

cjepiva protiv *Streptococcus pneumoniae*, meningokok postaje vodeći uzročnik meningitisa u djece. *N. meningitidis* vodeći je uzročnik bakterijskog meningitisa u djece i mladih odraslih u SAD-u, s mortalitetom od 13%, i drugi po redu uzročnik bakterijskog meningitisa kod odraslih. Fulminantna meningokokna sepsa ima najvišu smrtnost, no ona je, na sreću, rijetkost. U većini slučajeva radi se o teškim i srednje teškim kliničkim slikama.

Za povoljan je ishod meningokokne bolesti ključno pravodobno prepoznavanje i pravodobno započinjanje adekvatnog liječenja, i to već prije dolaska u jedinicu intenzivnog liječenja, a prema suvremenim standardima liječenja sepse i septičkog šoka. (1-4)

Incidencija invazivne meningokokne bolesti (IMB) u Hrvatskoj u zadnjem desetljeću iznosila je 0,7-1,6/100.000 stanovnika, a procjena incidencije za razdoblje od 2003.-2010. godine je 1,1-1,3/10-0.000 stanovnika. Najčešće je bolest bila uzrokovana *N. meningitidis* serogrupe B, zatim serogrupe C i rijetko serogrupe W 135. Bolest se u Hrvatskoj u pravilu javlja sporadično (3, 5, 6).

### CILJ RADA

Ovim radom željeli smo prikazati epidemiološke i kliničke značajke IMB u razdoblju od zadnjih 8 godina, s posebnim osvrtom na suvremenu dijagnostiku te rane komplikacije i ishod bolesti.

### BOLESNICI I METODE

Učinjena je retrospektivna analiza podataka o bolesnicima s IMB hospitaliziranim u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KIB) zbog IMB u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2010. Podaci su prikupljeni iz postojećih baza podataka Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB (baza "Evidencija bolesnika") i Zavoda za kliničku mikrobiologiju KIB (baza "IMB") te godišnjih Izvješća o medicinskom radu KIB. Većina je bolesnika iz područja Grada Zagreba i Zagrebačke županije, iz središnje i istočne Hrvatske, a jedan je bolesnik bio iz Bosne i Hercegovine. Obradeni su podatci o dobi i spolu bolesnika, sezonskoj raspodjeli IMB, kliničkoj prezentaciji bolesti, dokazu uzročnika iz primarno sterilnih materijala te osjetljivosti uzročnika na antibiotike, liječenju, ranim komplikacijama i ishodu bolesti.

### REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2010. u KIB je liječeno 195 bolesnika s IMB, što je prosječno 24 bolesnika godišnje. (Slika 1) Bolest se javljala podjednako tijekom čitave godine, ali s nešto većom učestalošću u hladnijim mjesecima. Najviše bolesnika je hospitalizirano u studenom i ožujku, po 22 (11,3%), dok je u prosincu, siječnju, travnju i lipnju bilo po 20 (10,3%) hospitalizacija. (Slika 2) Najveći broj bolesnika, 139/195 (71,3%), bila su djeca u dobi od 0-14 godina, a 56/195 (28,7%) su bili bolesnici stariji od 15 godina. (Slika 3).

Medijan dobi za sve bolesnike iznosio je 4,0 g. (95% CI 1,4-7, min. 2mj. - max. 87 god). Medijan dobi za djecu bio je 1 godina (25. - 75. percentile: 0-5; min. 2mj. - max. 14 god.), a medijan dobi za odrasle je 24 godine (95% CI 20 - 29, min. 15 - max. 87 god.).

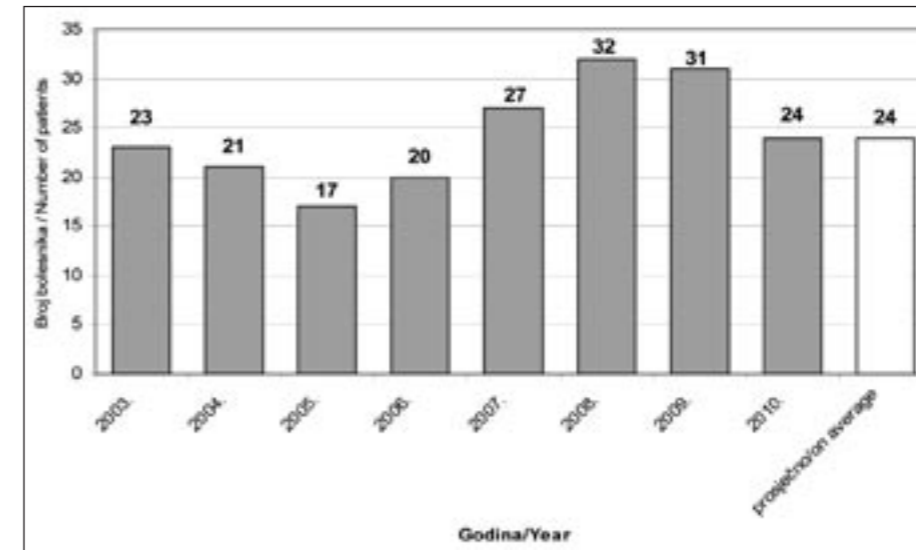
Najviše oboljele djece bilo je u dojenačkoj dobi - 50 (36,0%). U dobi od 1-3 godine bilo je 47 (33,8%), od 4-6 godina 14 (10,1%) i od 7-14 godina 28 (20,1%) djece. Prosječna dob dojenačke skupine iznosila je 7,04 ± 2,6 mjeseci (raspon od 2-12) (Slika 4).

Invazivna meningokokna bolest se klinički manifestirala (uključeni svi bolesnici s IMB, n=195) kao meningokokna sepsa s meningitisom u 106 (54,3%) bolesnika, kao meningokokna sepsa u 54 (27,6%) bolesnika i kao meningokokni meningitis u 35 (17,9%) bolesnika.

U djece s IMB (n=139) bolest se prezentirala kao meningokokna sepsa s meningitisom u 74/139 (53,3%), kao meningokokna sepsa u 44/139 (31,6%) i kao meningokokni meningitis u 21/139 (15,1%) (Slika 5).

Među svim oboljelima (n=195) bio je podjednak broj osoba muškog - 99 (50,7%) i ženskog spola - 96 (49,2%), a slična je raspodjela bila i u djece (n=139), 70 (50,4%) ženskog i 69 (49,6%) muškog spola (Slika 6).

Umrlo je ukupno 8 bolesnika (4,1%), od čega 5 djece (4 s kliničkom slikom fulminantne sepse), i 3 odrasla bolesnika. Šestero djece imalo je fulminantnu



KIB - Klinika za infektivne bolesti, Zagreb

UHID - University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb

Slika 1.

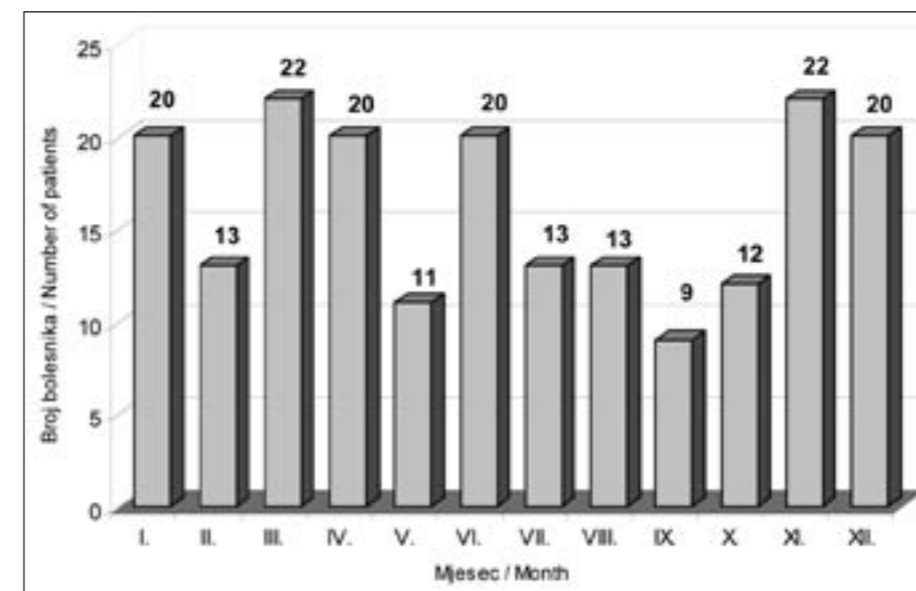
Broj bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću liječenih u KIB 2003.-2010. (n=195)

Figure 1

The number of patients with invasive meningococcal disease treated at UHID from 2003-2010 (n=195)

Statistička obrada učinjena je uporabom programa *MedCalc*, verzija 7.0.1.0. (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*). Podatci s normalnom raspodjelom su prikazani pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kod nenormalne

raspodjele je korišten medijan s 95% intervalom pouzdanosti (*CI - confidence interval*) ili prikaz 25. - 75. percentile (7, 8).

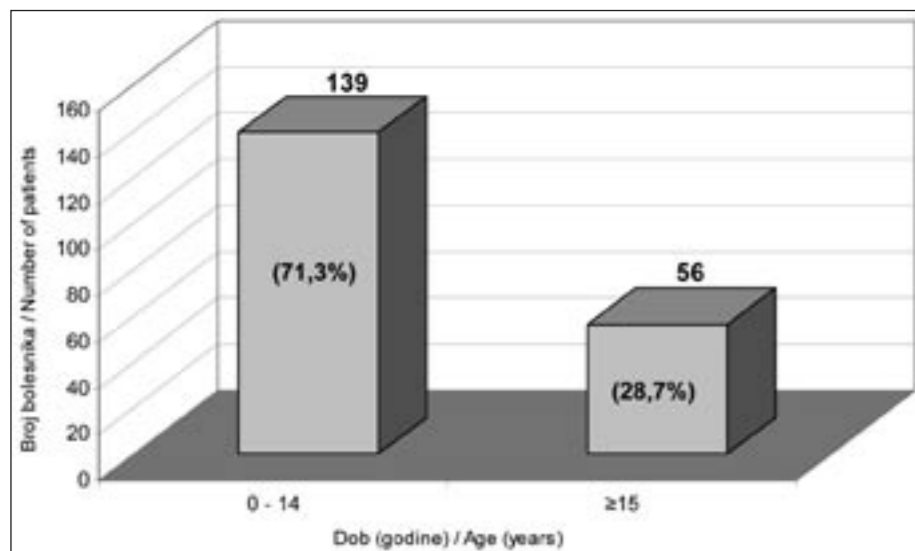


Slika 2.

Sezonska raspodjela bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću u periodu od 2003.-2010. (n=195)

Figure 2

Seasonal distribution of patients with invasive meningococcal disease in the period 2003-2010 (n=195)



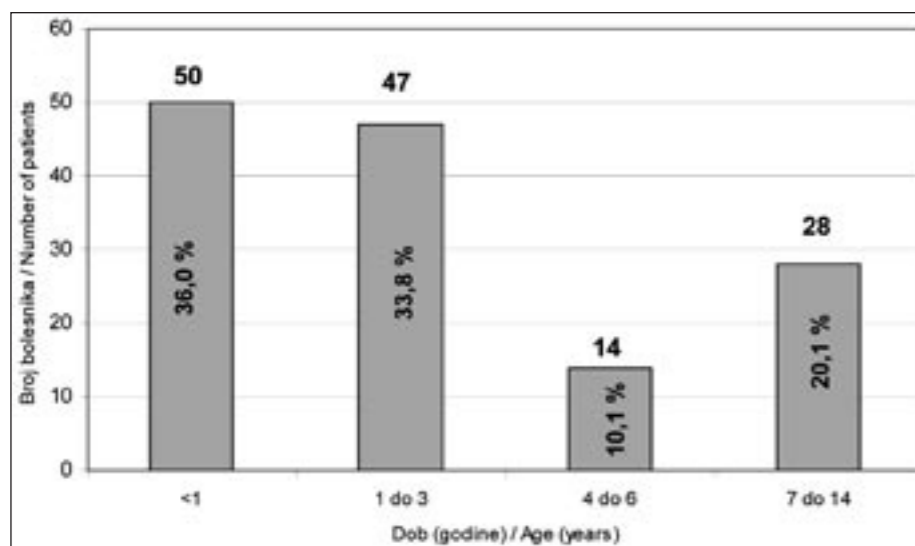
Slika 3.  
Dobna raspodjela bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću (n=195)

Figure 3  
Age distribution of patients with invasive meningococcal disease (n=195)

sepsu, od toga 4 sa smrtnim ishodom (4/6, 67%). Smrtnost od IMB u djece je iznosila 5/139 (3,6%), a u odraslih 3/56 (5,4%).

Etiologija bolesti bila je potvrđena kod svih bolesnika kultivacijom uzročnika iz primarno sterilnih materijala - krvi i/ili likvora, i/ili detekcijom *ctrA* gena metodom lančane reakcije polimerazom u realnom vremenu (RT-PCR).

Kultivacija uzoraka krvi učinjena je kod 193 (99%) bolesnika, od čega je pozitivnih hemokultura bilo u 64/193 (33,2%), a sterilnih u 129/193 (66,8%). Kultivacija likvora učinjena je kod 171 (87,7%) bolesnika. RT-PCR iz krvi učinjen je kod 139 (71,3%) bolesnika, a kod 56 (28,7%) ta pretraga nije rađena. Pozitivan PCR iz krvi zabilježen je kod 116/139 (83,5%), a negativan kod 23/139 (16,5%) bolesnika. RT-PCR likvora rađen je kod 127 (65%) bolesnika, dok kod



Slika 4.  
Djeca u dobi 0-14 godina s invazivnom meningokoknom bolešću po dobnim skupinama (n=139)

Figure 4  
Age distribution of children (0-14 years) with invasive meningococcal disease (n=139)

68 bolesnika (35%) ta pretraga nije rađena. RT-PCR-om dokazanih slučajeva iz likvora bilo je 93/127 (73,2%), a negativnih 34/127 (26,8%). Etiološka dijagnostika iz primarno sterilnih materijala (krv i/ili cerebrospinalni likvor) bila je pozitivna u 80% slučajeva. Kultivacijom je uzročnik dokazan u prosječno 37%, a molekularnim metodama (PCR) u prosječno 80% slučajeva. U etiološki dokazanim slučajevima najčešća je serogrupa B u 167 (85,6%), zatim serogrupa C u 21 (10,8%) te serogrupa W 135 u 3 (1,5%) i serogrupa Y u 1 (0,5%) bolesnika, dok se u 3 slučaja (1,5%) serogrupa nije mogla odrediti (Tablica 1).

U razdoblju od 2003. do 2010. godine kod naših je bolesnika dokazano 18 izolata *N.meningitidis* smanjene osjetljivosti na penicilin (MIK  $\geq 0,125 - 1,0 \mu\text{g/mL}$ ). U svim se slučajevima radilo o serogrupi B. Jedan od tih izolata (iz 2008. godine) kasnije je reklasificiran kao rezistentan na penicilin ( $>1,0 \mu\text{g/mL}$ ) (Slika 7).

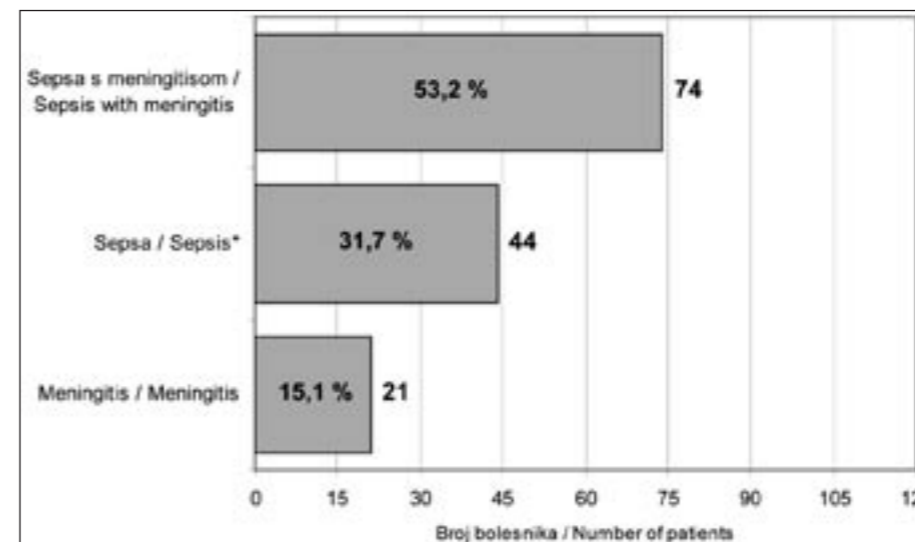
Od antimikrobne terapije najčešće su upotrebljavani cefalosporini treće generacije (C3G), u 82% slučajeva (ceftriaxon i cefotaksim), ili je korištena kombinacija gdje je terapija započeta s C3G, a po nalazu antibiograma nastavljena s penicilinom (u 16%), dok je 2% bolesnika liječeno samo penicilinom.

Komplikacije tijekom hospitalizacije bile su rijetke i pojavile su se kod 49 (25%) bolesnika. Najčešće su komplikacije bile subduralne efuzije (13 bolesnika) u dojenčadi, i činile su 26,5% svih ranih komplikacija. Sve komplikacije prikazane su na Slici 8.

Ishod bolesti u većine je naših bolesnika bio povoljan: najviše bolesnika (18-3/195) odnosno 94%, otpušteno je kući kao izliječeni ili poboljšani. Osam bolesnika (4,1%) je umrlo. U dobnj skupini djece (0-14 godina) smrtnost je iznosila 5/139 ili 3,6%, dok je kod starijih bolesnika smrtnost bila 3/56 odnosno 5,4%. Bolesnici koji su umrli od fulminantne sepse, umrli su unutar prvih 24-48 sati od dolaska u bolnicu.

#### RASPRAVA

Meningokokna je bolest veliki javnozdravstveni problem, ne samo u nerazvijenim i zemljama u razvoju, nego i u



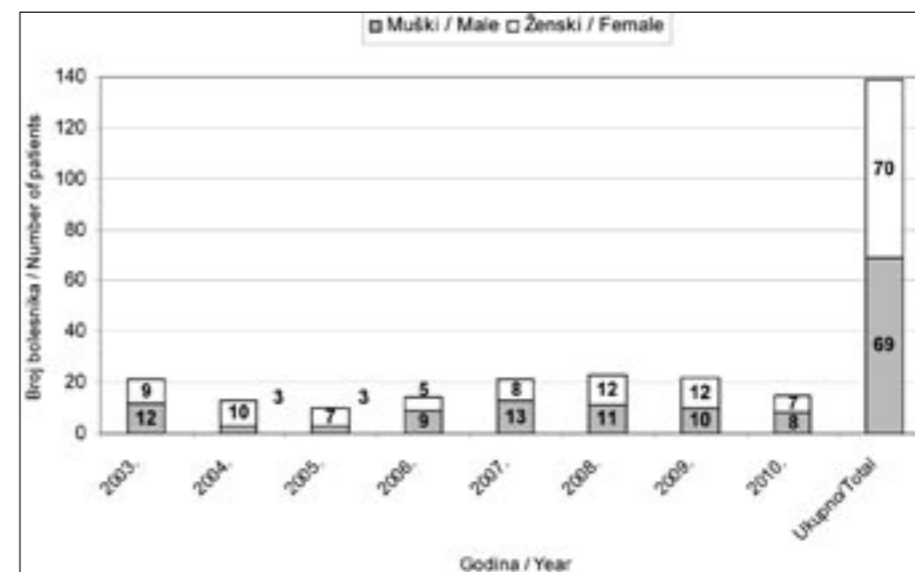
\*uključujući 6 bolesnika s fulminantnom sepsom / including 6 patients with fulminant sepsis

Slika 5.  
Klinički oblici invazivne meningokokne bolesti u djece (n=139)

Figure 5  
Clinical presentation of invasive meningococcal disease in children (n=139)

razvijenim zemljama. Najčešće serogrupe odgovorne za IMB su A, B, C, W135 i Y. Bolest se endemski javlja u mnogim krajevima svijeta, a često se javlja i epidemijski, kao npr. u supsaharskoj Africi gdje su česte epidemije uzrokovane meningokokom serogrupe A. Meningokoki grupe B odgovorni su za većinu slučajeva IMB u industrijaliziranim zemljama - u nekim zemljama Europe s prevalen-

cijom i do 80% (Norveška, Nizozemska, Danska i Njemačka), a za ostatak IMB odgovorni su uglavnom meningokoki serogrupe C, koji su osobito česti u Velikoj Britaniji, Irskoj, Kanadi, Španjolskoj i Grčkoj. U Sjedinjenim Američkim Državama 3 serogrupe meningokoka (B, C i Y) zastupljene su u gotovo jednakim proporcijama (1, 2, 9-11).



Slika 6.  
Djeca s invazivnom meningokoknom bolešću prema spolu (n=139)

Figure 6  
Gender distribution of children with invasive meningococcal disease (n=139)

Najčešće kliničke slike IMB su akutni bakterijski meningitis i meningokokna sepsa s ili bez meningitisa. Najteži klinički oblik je fulminantna sepsa koja u visokom postotku (70%) može završiti smrtnim ishodom u roku nekoliko sati ili dana od pojave prvih simptoma bolesti. Klinika za infektivne bolesti u Zagrebu (KIB) ima dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju ove bolesti, koja se sustavno prati više od 40 godina (12).

Gotovo polovica naših bolesnika došla je u hitnu službu Klinike bez prethodnog pregleda kod liječnika primarne zdravstvene zaštite, najčešće kada je klinička slika IMB već bila jasna. Oko 40% bolesnika prethodno je pregledano kod liječnika primarne zdravstvene zaštite i potom upućeno u našu ustanovu. Ostatak od 10% bolesnika premješteni su iz drugih ustanova gdje su prethodno bili pregledani i obrađeni i gdje je postavljena dijagnoza IMB (12).

U prvih nekoliko sati bolesti teško je posumnjati na IMB obzirom da se tada bolest najčešće manifestira općim i nespecifičnim simptomima, najčešće vrućicom bez vodećeg simptoma i osjećajem opće slabosti (1-3, 13). Međutim, opće loše stanje, izgled "bolesnog djeteta", bljedilo kože, hladne okrajine te bolovi u nogama mogu već i u prvim satima bolesti ukazati da se možda radi o sepsi, iako specifičnog osipa tada još uglavnom nema (1, 13). Hemoragični osip se obično javlja kasnije, kada je bolest već poodmakla. Prema Thompsonu i suradnicima medijan javljanja osipa kod bolesnika s IMB je 13 sati od prvih simptoma bolesti (13).

Svi naši bolesnici s IMB u prikazanom 8-godišnjem razdoblju bili su sporadični slučajevi. Liječnik je dužan odmah prijaviti nadležnoj epidemiološkoj službi (telefonski, a potom i na službenom obrascu) već i samu sumnju na meningokoknu bolest. Kada se bolest dokaže, odnosno potvrdi mikrobiološkim pretragama, također se prijavljuje epidemiološkoj službi. Kod osoba koje su bile u bliskom kontaktu s bolesnikom potrebno je dati kemoprofilaksu (14).

Iako se bolest javlja tijekom cijele godine, ipak se većina oboljelih registrira u hladnijim mjesecima u godini, kada je

Tablica 1.  
Serogrupe *N. meningitidis* kod invazivne meningokokne bolesti (n=195)

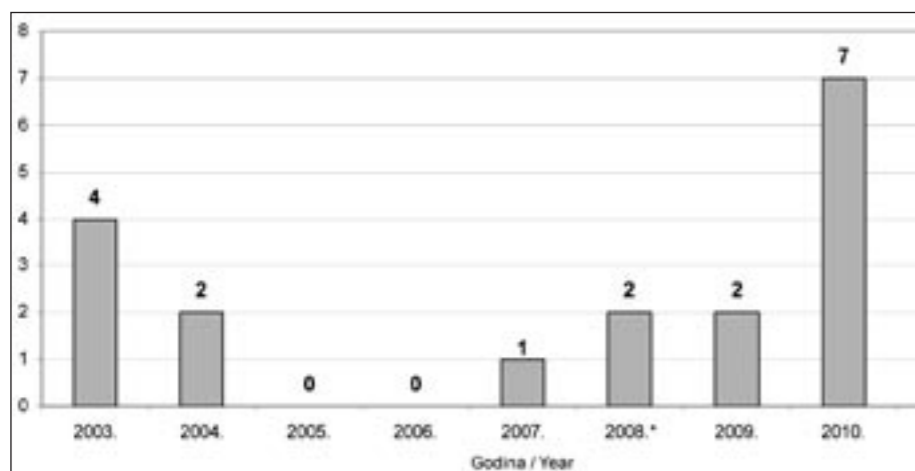
Table 1  
Serogroups of *N. meningitidis* in invasive meningococcal disease (n=195)

Godina / Year	Serogrupa / Serogroup				
	B	C	NG*	W135	Y
2003.	19	4	0	0	0
2004.	18	3	0	0	0
2005.	13	2	0	2	0
2006.	17	3	0	0	0
2007.	23	1	3	0	0
2008.	28	4	0	0	0
2009.	27	3	0	0	1
2010.	22	1	0	1	0
Ukupno / Total	167	21	3	3	1

\*NG - Serogrupa nije određena u 3 od 195 bolesnika / Serogroup not determined in 3 of 195 patients

povećana incidencija svih respiratornih virusnih infekcija, obično krajem zime i u rano proljeće, s vrhuncem pojavljivanja u ožujku. Kod naših bolesnika, kao i u većini zemalja Europe, prevladava *N. meningitidis* serogrupe B, što je u skladu s epidemiološkim izvješćima ECDC (European Commission for Disease Prevention and Control) gdje se u razdoblju od 2003.-2006. pretežno javlja *N. meningiti-*

*dis* grupe B u 70-75%, zatim serogrupa C u oko 18%, a druge serogrupe javljaju se u oko 6% bolesnika (15). Incidencija IMB u Hrvatskoj u zadnjih je deset godina bila 0,7-1,6 na 100.000 stanovnika godišnje, a u razdoblju od 2003.-2007. god. iznosila je 1,1-1,3/100.000 (5). U Europi godišnja se incidencija ove bolesti 2006. godine kretala od 0,29/100.000 stanovnika u Italiji do 4,37/100.000 sta-



\*Jedan izolat iz 2008. godine naknadno je klasificiran kao rezistentan na penicilin (MIK >1,0 µg/mL) / One of the isolates from 2008 was reclassified as resistant to penicillin (MIC >1.0 µg/mL) / MIK/MIC - minimalna inhibitorna koncentracija / minimal inhibitory concentration

Slika 7.  
Izolati *N. meningitidis* grupe B smanjene (intermedijarne) osjetljivosti na penicilin (MIK ≥0,125 µg/mL); n=18

Figure 7  
Isolates of *N. meningitidis* group B with reduced (intermediate) susceptibility to penicillin (MIC ≥0.125 µg/mL); n=18

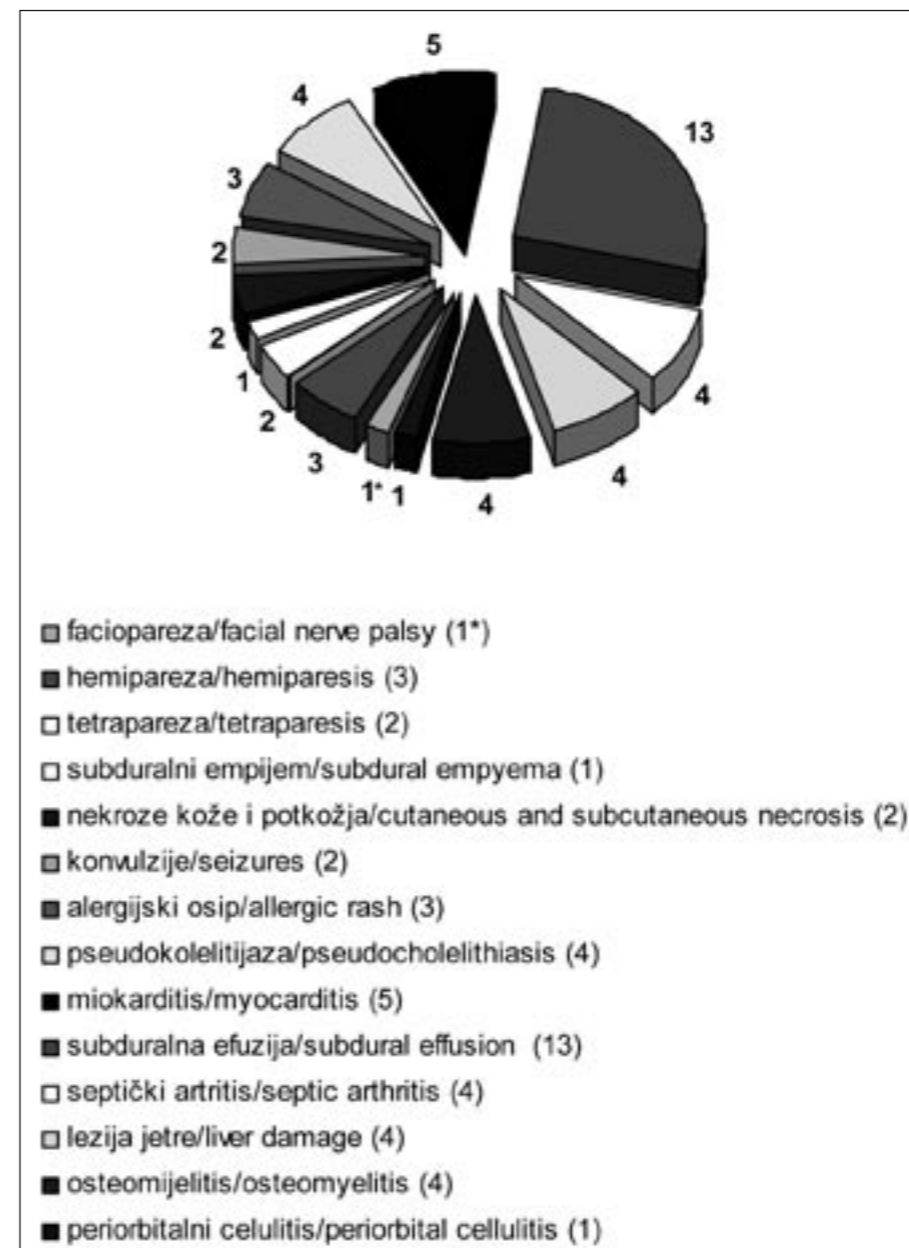
novnika u Irskoj (16). Raspodjela naših bolesnika s IMB po dobi i spolu podudara se sa sličnim izvješćima u svijetu (1, 2, 13, 17).

Kod dokazivanja etiologije bolesti, nizak postotak izolata *N. meningitidis* iz kulture krvi i/ili likvora (37%) samo je dijelom posljedica prethodno dobivene antimikrobne terapije (šansa da hemokultura bude pozitivna kod bolesnika koji je već primio antibiotik često je manja od 5%, a i u bolesnika koji nisu prethodno primali antibiotike postotak pozitivnih hemokultura rijetko može doseći 50% (1). Dijagnostičke metode molekularne biologije značajno su unaprijedile dijagnostiku u parcijalno tretiranih bolesnika. U naših je bolesnika postotak dokazivanja uzročnika detekcijom *ctrA* gena PCR metodom u krvi iznosio 83%, a u likvoru 73% što se podudara s rezultatima u svijetu (18, 19).

Kao što je prikazano i objavljeno u mnogim multicentričnim studijama u svijetu, IMB se u većini slučajeva prezentirala sindromima kao što su meningitis, sepsa s meningitisom i meningokokna sepsa (uključujući fulminantna) bez meningitisa (17, 20). U većine naših bolesnika (oko 80%) već je kod dolaska bio prisutan i osip.

Svi naši bolesnici s IMB liječeni su u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) primjenom suvremenih standarda liječenja sepse i septičkog šoka, s naglaskom na rano prepoznavanje, ranu resuscitaciju, hitno započinjanje terapijskih postupaka, stalnu reevaluciju stanja i anticipiranje komplikacija. Dijagnostički postupci ne odgađaju hitnu primjenu empirijske antimikrobne terapije (unutar 15-30 minuta od dolaska pacijenta liječniku koji je posumnjao na sepsu) i hitni transport u jedinicu intenzivnog liječenja, bez odlaganja ranih resuscitacijskih postupaka (4, 21).

Naše smo bolesnike najčešće liječili cefalosporinima treće generacije, a manji broj penicilinom. Smanjena osjetljivost na penicilin (MIK ≥0,125 µg/mL) zabilježena je u 18 izolata *N. meningitidis* serogrupe B, što klinički nije bilo značajno jer se terapija uvijek započinje s C3G, ali ima epidemiološku važnost. Treba nagla-



\*Redoslijed: počevši od komplikacije označene zvjezdicom (\*) u smjeru kazaljke na satu / Order: starting from complication marked with an asterisk (\*) in a clockwise direction

Slika 8.  
Komplikacije invazivne meningokokne bolesti (n=49)

Figure 8  
Complications of invasive meningococcal disease (n=49)

siti da je jedan izolat iz 2008. godine naknadno reklasificiran kao rezistentan na penicilin, te da smo samo 2010. godine registrirali 7 izolata intermedijarne osjetljivosti na penicilin što je 1,75-3,5 puta više nego prethodnih godina (23, 24).

Komplikacije su se u naših bolesnika javile u 25% slučajeva i uspješno su riješene odgovarajućim postupcima. Smrtnost od IMB u svijetu prosječno iznosi

5-15% usprkos suvremenim terapijskim postupcima (1-3, 13, 17, 25). Niža smrtnost u naših bolesnika s IMB rezultat je više čimbenika: brzog pristupa bolesnika specijaliziranoj ustanovi kao što je KIB, te educiranosti liječnika s velikim iskustvom u prepoznavanju i liječenju meningokokne bolesti te liječenju prema suvremenim standardima u JIL.

Meningokoke karakterizira visoka razina genske raznolikosti i složenosti. Danas su u cijelosti poznati genomi mnogih invazivnih izolata serogrupa A, B i C, što je od posebnog značaja za razvoj novih generacija cjepiva (26-29).

Cijepljenjem se danas u svijetu pokušava smanjiti incidencija ove bolesti. Postoje monovalentna i polivalentna polisaharidna (PS) cjepiva protiv meningokoka A, odnosno A/C, koja su namijenjena cijepljenju osoba starijih od 2 godine. Pojava serogrupe W135 potaknula je razvoj tetrovalentnog A/C/W135 i četverovalentnog A/C/Y/W135 PS cjepiva. Kako su PS cjepiva slabo imunogena u djece mlađe od 2 godine, koja imaju najveći rizik od IMB, došlo je do razvoja konjugiranih cjepiva kao što su monovalentno MenC, MCV4 (tetravalentno - A/C/Y/W135), koja su pokazala dosta dobre rezultate, i u zemljama gdje se primjenjuju znatno se snizila incidencija IMB izazvana serogrupama sadržanim u cjepivima (15, 16, 30).

Mnoge zemlje koje su imale epidemije IMB uzrokovane serogrupom B razvile su cjepiva protiv ove serogrupe, koja se baziraju na antigenima - proteinima vanjske membrane meningokoka, s obzirom da se kod serogrupe B zbog antigenske mimikrije nikada nije moglo razviti PS cjepivo. Ta su cjepiva, međutim, bila efikasna uglavnom u određenim regijama svijeta gdje su se javljale epidemije IMB uzrokovane serogrupom B, i nisu se mogla univerzalno primjenjivati u drugim regijama (31, 32). Velika su očekivanja da će se uskoro, zahvaljujući novom pristupu u razvoju cjepiva, tzv. "reverznoj vakcinologiji", doći do otkrića "širokospektralnog" cjepiva protiv serogrupe B što bi u budućnosti moglo značajno utjecati na epidemiologiju ove grupe bolesti (30, 33, 34).

ZAKLJUČAK

Na IMB treba uvijek misliti kada se javljaju simptomi koji i u prvim satima bolesti mogu pobuditi sumnju na sepsu: opće loše stanje ("bolestan izgled", "toksični izgled"), hladne okrajine i bolovi u nogama, obično uz febrilitet i opću slabost.

Invazivna meningokokna bolest u Hrvatskoj najčešće je uzrokovana *N. meningitidis* serogrupe B, a znatno rjeđe s *N. meningitidis* grupe C i još rjeđe grupama W-135 i Y. Bolest se javlja sporadično (u promatranom razdoblju u nas nisu zabilježene epidemije), najčešće kao sepsa s meningitisom, tako da klinički sindromi akutnog bakterijskog meningitisa i sepse s meningitisom čine zajedno 2/3 slučajeva IMB. U većine bolesnika je posrijedi srednje teška i teška klinička slika bolesti, dok je fulminantni oblik bolesti najteži, sa smrtnošću do 70%. Pravodobno prepoznavanje bolesti, rano započinjanje antimikrobne terapije i resuscitacijskih postupaka te hitni transport u JIL ključni su za povoljan ishod bolesti.

Razvoj modernih cjepiva, posebice u očekivanju odgovarajućeg učinkovitog cjepiva za serogrupu B, obećava da će u budućnosti i ova potencijalno smrtonosna bolest mjerama prevencije biti stavljena pod kontrolu.

#### LITERATURA

- Anderson MS, Glodé MP, Smith AL. Meningococcal Infections. U: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, ur. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 1350-66.
- Apicella M. Neisseria meningitidis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005; 2498-513.
- Božinović D, Boras A. Neisseria meningitidis. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. 1. izd. Zagreb: Profil, 2006; 598-607.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36: 296-327.
- Čeljuska-Tošev E, Bukovski-Simonoski S, Gužvinec M, Knezović I. Epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Infektol Glasn 2009; 29: 111-20.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. godinu. URL: <http://www.hzjz.hr/publikacije.htm>.
- Petrovečki M. Uzorak i populacija. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2008; 50-9.
- Petrovečki M. Obradba podataka. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2008; 97-115.
- Cuevas LE, Jeanne I, Molesworth A, Bell M, Savory EC, Connor SJ, i sur. Risk mapping and early warning systems for the control of meningitis in Africa. Vaccine 2007; 25 (1): 12-7.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, i sur. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. J Infect Dis 1999; 180: 1894-901.
- Brandtzaeg P, van Deuren M. Meningococcal infections at the start of the 21<sup>st</sup> century. Adv Pediatr 2005; 52: 129-62.
- Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. Izvješće o medicinskom radu - godišnja izvješća 1969.-2009.
- Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, i sur. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006; 367: 397-403.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. U: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, ur. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 455-63.
- EU-IBIS Network. Invasive Neisseria meningitidis in Europe 2006. Health Protection Agency, London 2006. URL: <http://www.euibis.com>.
- Chandra M, Ramsay M. EU-IBIS: Surveillance and epidemiology of invasive meningococcal disease in Europe 1999-2006. URL: [http://www.euibis.org/documents/emgm\\_07\\_pdfs/euibis\\_surveillance\\_emgm07.pdf](http://www.euibis.org/documents/emgm_07_pdfs/euibis_surveillance_emgm07.pdf).
- Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL, i sur. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. Pediatrics 2006; 118: 979-84.
- Ni H, Knight AI, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. Lancet 1993; 340: 1432-4.
- Bukovski Simonoski S, Tambić-Andrašević A, Gužvinec M, Boras A, Božinović D. Comparison of Real-Time PCR detection and traditional laboratory cultivation of Neisseria meningitidis. 8<sup>th</sup> Meeting of The European Monitoring Group on Meningococci - Abstract Book. Dublin, Ireland; 2005.
- Michael A, Stephen BC, Morven SE, Anna RT. Clinical manifestations of meningococcal infection. URL: <http://www.uptodate.com>.
- Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, Faust SN, Levin M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. Arch Dis Child 2007; 92 (2): 83-6.
- Hahné SJ, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, i sur. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: Systematic review. BMJ 2006; 332: 1299-301.
- Boras A, Božinović D, Tenover F, Popović T. First report of Neisseria meningitidis intermediately resistant to penicillin in Croatia. J Clin Microbiol 2001; 39: 823.
- Tambić Andrašević A. Rezistencija na antibiotike najvažnijih bakterijskih patogena u dječjoj dobi. Pediatr Croat 2005; 49 (1): 198-201.
- Howitz M, Lambersten L, Simonesn JB, Christensen JJ, Molbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974-2007. Epidemiol Infect 2009; 137: 1631-40.
- Feavers I. ABC of meningococcal diversity. Nature 2000; 404: 451-2.
- Harrison LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 142-64.
- Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, i sur. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3140-5.
- Taha MK, Alonso JM. Molecular epidemiology of infectious diseases: the example of meningococcal disease. Res Microbiol 2008; 159: 62-6.
- Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. U: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, ur. Vaccines. 5. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 399-434.
- Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand Neisseria meningitidis serogroup B disease epidemic strain. Vaccine 2005; 23: 2191-6.
- Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. Vaccine 2007; 25: 3075-9.
- Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT, Kieny MP. A review of vaccine research and development: meningococcal disease. Vaccine 2006; 24: 4692-700.
- Perrett KP, Pollard AJ. Towards an improved serogroup B Neisseria meningitidis vaccine. Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 1611-25.

#### Summary

#### MENINGOCOCCAL DISEASE - EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES

E. Čeljuska-Tošev, S. Bukovski-Simonoski, M. Gužvinec, G. Kovačević, I. Knezović

*Neisseria meningitidis* is the leading cause of bacterial meningitis in children and adolescents in Croatia. The greatest number of hospitalizations due to invasive bacterial disease in children account for invasive meningococcal disease (IMD). In Croatia, the disease occurs sporadically, and the predominant serogroup of *Neisseria meningitidis* is serogroup B. Despite the relatively small proportion of IMD in the morbidity and mortality in children and overall population, it represents a significant medical problem. The clinical manifestations can vary from very mild forms of the disease to fulminant sepsis with fatal outcome within a few hours. Therefore, early recognition and early initiation of treatment is crucial for a favorable outcome. Due to the potential of IMD to appear in epidemic form, it represents a significant public health problem. In this paper, we present epidemiological and clinical features of IMD in patients hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, in the period 2003 - 2010.

Descriptors: INVASIVE MENINGOCOCCAL DISEASE, SEPSIS, BACTERIAL MENINGITIS