

Ryszard Konior

EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA
BAKTERYJNEGO ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH
U DZIECI POZA WIEKIEM NOWORODKOWYM

Oddział Neuroinfekcji
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
Ordynator: dr n. med. *R. Konior*

W Polsce południowo-wschodniej obserwuje się u dzieci zmniejszanie się liczby zakażeń meningokokowych i wzrost zachorowań wywołanych przez Haemophilus influenzae. Sytuacja ta wymaga przeprowadzenia ogólnopolskich badań epidemiologicznych pod kątem wprowadzenia na szeroką skalę odpowiednich szczepionek.

Pomimo ogromnego postępu w zwalczaniu chorób zakaźnych bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (BZO) pozostaje nadal jedną z najczęstszych przyczyn zgonów dzieci. W krajach rozwiniętych śmiertelność z powodu BZO poza okresem noworodkowym jest stosunkowo niska i wynosi obecnie około 3–6% (13,34) co wiąże się z postępowaniem w leczeniu. Badacze amerykańscy, którzy próbowali określić zejście BZO poza wiekiem noworodkowym w oparciu o wszystkie raporty jakie ukazały się w języku angielskim w latach 1955–1993, ustalili średnią śmiertelność w tym okresie na poziomie 6,5% (2). Tymczasem w krajach rozwijających się śmiertelność z tej przyczyny często przekracza 20–40% (17). Bardzo wiele dzieci cierpi również z powodu przewlekłych neurologicznych następstw BZO. W latach osiemdziesiątych w USA na BZO zachorowało około 200 000 dzieci, zmarło z tego powodu około 7000 a u 20 000 wystąpiły trwałe następstwa. W tym samym czasie stwierdzono tylko 2000 przypadków Zespołu *Reye'a* (34). Zestawienie tych liczb wykazuje jak poważny problem stanowi BZO nawet w kraju o bardzo wysokim poziomie medycyny i rozwoju społecznego. W rozległych badaniach wykazano, że częstość powikłań po przebytych zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych jest następująca: niedosłuch 10,5%, obustronna głęboka głuchota 5,1%, opóźnienie rozwoju psycho-ruchowego 4,2%, niedowład spastyczne 3,2%, napady padaczkowe 4,2%. Różnice w częstości powikłań po BZO są niewielkie w różnych krajach i wynikają przede wszystkim z różnicy w etiologii tego schorzenia oraz wieku dziecka w jakim zachorowało (12, 15). Dane powyższe dotyczą chorych w wieku od 2 m.ż. do 19 roku życia (2). BZO u noworodków i osób starszych obarczone jest bardzo wysoką śmiertelnością sięgającą ponad 30% w krajach o wysokim poziomie rozwoju i 80% w krajach rozwijających się (11, 21, 24, 29).

Należałoby sądzić, że pod koniec XX-go wieku przy znacznej poprawie warunków życiowych ludności, można oczekiwać zmniejszenia liczby zachorowań na BZO a tymczasem na całym świecie utrzymuje się nadal dość wysoka zapadalność, a w niektórych krajach stwierdza się jej wzrost. W Anglii zapadalność osób w wieku 0–16 lat wynosiła w 1980 roku 9,6/100 000 i w 1989 roku 24,3/100 000 (14).

Podobna sytuacja miała miejsce w Polsce południowo-wschodniej. Jeśli na początku lat osiemdziesiątych w Oddziale Neuroinfekcji Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego hospitalizowano rocznie około 110 przypadków, to w latach 1989–1990 leczono około 240 w ciągu roku i to mimo znacznego zmniejszenia rejonu, z którego przyjmowane były dzieci. Obecnie obserwuje się zmniejszenie liczby zachorowań i w latach 1993 hospitalizowaliśmy już tylko 139 przypadków BZO, w 1994–85 a w 1995–110.

Ogółem w Polsce na BZO choruje co roku około 2 do 3 tysięcy osób, wśród których zdecydowaną większość stanowią niemowlęta i małe dzieci. Zapadalność na BZO w Polsce w 1992 roku wynosiła 4,8/100 000, w 1993 r. 4,3/100 000 i była niższa niż w 1991 roku (5,1/100 000) jak i od mediany z okresu 1986–90 (8,0/100 000) (38, 39).

Okolo 90% wszystkich chorych na BZO to dzieci w wieku od 1 miesiąca do 5 lat (33). W obserwacji Oddziału Neuroinfekcji KSS im. Jana Pawła II (oddział referencyjny dla dzieci z neuroinfekcjami z regionu Polski południowo-wschodniej) w okresie 6 lat (1981–83 i 1989–91) hospitalizowano łącznie 761 dzieci z BZO. Dzieci w wieku do 2 lat stanowiły 80% pacjentów a niemowlęta w 1 roku życia to 65% wszystkich chorych. Analiza miejsca zamieszkania tych pacjentów wykazała, że częściej chorowały dzieci ze środowiska wiejskiego (57%). Przewaga ta zaznaczała się tylko w pierwszym i drugim roku życia (odpowiednio 60,3% i 57,8%). W wieku od 3 do 6 lat przeważały już dzieci miejskie (51,5%) a w grupie dzieci szkolnych (7–14 lat) przewaga dzieci miejskich była jeszcze większa (57,9%). Chłopcy chorowali częściej niż dziewczynki bez względu na wiek i w całej badanej grupie stanowili 58,3%. Szczególnie widoczna przewaga płci męskiej występowała w grupie najstarszej (66%) (22).

Etiologia BZO zależy od miejsca zamieszkania i wieku pacjenta. Najczęstszym patogenem są trzy bakterie: *Neisseria meningitidis* (*meningococcus*), *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*) i *Haemophilus influenzae typ b* (Hib). Odpowiedzialne są one za około 95% przypadków w wieku powyżej 1 miesiąca życia (11, 12). *Neisseria meningitidis* jest najczęstszą przyczyną BZO w wielu rejonach świata. Serotyp A wywołuje większość zachorowań na obszarze Azji i w północnej Afryce (5, 14, 16). Serotyp B wywołuje endemiczne zachorowania w Europie i południowej Ameryce (14). Również inne serotypy meningokoka: C, X, Y, Z, W-135, 29E mogą być przyczyną zachorowań endemicznych i epidemicznych. Pod koniec lat osiemdziesiątych stwierdzono wzrost zachorowań na meningokokowe zapalenia opon m.-rdz. wywołane serotypem C w Kalifornii, gdzie we wcześniejszym okresie obserwowano raczej zachorowania wywołane serotypem B (9, 37). Badania wielośrodkowe przeprowadzone w okresie od stycznia 1989 do grudnia 1991 r. wykazały, że w USA co roku choruje na poważne infekcje wywołane przez *Neisseria meningitidis* około 2600 osób. Stwierdzono sezonowość w występowaniu BZO; najwięcej przypadków w lutym i marcu a najmniej w sierpniu (20).

Badania przeprowadzone w wielu krajach wykazały, że stosunkowo często w przypadkach meningokokowego zapalenia opon m.-rdz. wywołanych innymi seroty-

pami niż A i C stwierdzono niedobór jednego lub kilku składników dopełniacza a jeszcze bardziej prawdopodobny jest jego niedobór w nawracających meningokokowych zapaleniach opon m.-rdz. Retrospektywne badania 187 pacjentów, którzy przebyli zakażenia meningokokowe w Holandii w latach 1959–1990 wykazały w 18% niedobór dopełniacza. Najczęściej występował on u dzieci które zachorowały w wieku powyżej 10 lat a zachorowania te wywołane były serotypem X, Y, W 135 (45%). Wśród pacjentów z zakażeniami wywołanymi serotypem A i C tylko u 3% wystąpiły podobne niedobory. Najczęściej był to niedobór properdyny (39%) i C8 (18%). U 30% pacjentów z niedoborem dopełniacza stwierdzano rodzinne występowanie zachorowań na BZO (36). Badania przeprowadzone w krajach byłego Związku Radzieckiego wykazały, że wśród pacjentów z nawracającymi meningokokowymi zapaleniami opon m.-rdz. aż 50% miało niedobory dopełniacza (32). W Europie środkowej i wschodniej, jak również na południu Europy, najczęstszym czynnikiem etiologicznym BZO pozostawała do niedawna *Neisseria meningitidis* (7, 18, 25, 22).

W Oddziale Neuroinfekcji KSS im. Jana Pawła II, w latach 1981–83 i 1989–91 *Neisseria meningitidis* była przyczyną 67% wszystkich BZO u dzieci hospitalizowanych, u których udało się ustalić czynnik etiologiczny, tj. w 156 na 761 przypadków (20, 5%). W obu badanych okresach odsetek ten był podobny i wyniósł odpowiednio: 68% w latach 1981–83 i 64% w latach 1989–91. Stwierdziliśmy jednocześnie, że blisko 60% dzieci z BZO hospitalizowanych w tym okresie, z ujemnymi posiewami, miało w przebiegu choroby wysypkę plamisto-krwotoczną charakterystyczną szczególnie dla infekcji meningokokowej.

Analiza czynnika etiologicznego w zależności od wieku pacjenta wykazała, że wśród najmłodszych niemowląt (1–3 m.ż.) zachorowania wywołane przez meningokoki były tak samo częste jak te wywołane przez pneumokoki i G(–) pałeczki jelitowe. W wieku od 3 m.ż. do 6 lat zdecydowanie najczęściej występowały BZO wywołane przez meningokoki ale już w wieku szkolnym zachorowania pneumokokowe były częstsze (22).

W latach 1993–1995 przy zmniejszającej się ogólnej liczbie BZO stwierdziliśmy równocześnie zmniejszanie się odsetka BZO z dodatnimi posiewami, w których potwierdzono etiologię meningokokową (55% w 1993 r., 25% w 1994 r. i 10% w 1995 r.) jak również zmniejszający się odsetek BZO przebiegających z wysypką plamisto-krwotoczną (35% w 1993 r., 33% w 1994 r. i 13,5 w 1995 r.).

Coraz częściej pojawiają się przypadki BZO wywołane przez Hib, których nie notowaliśmy w rejonie krakowskim do 1992 r. Sądziliśmy, że brak izolacji *H. influenzae* z płynu mózgowo-rdzeniowego był wynikiem niedoskonałości w badaniach bakteriologicznych. Od 1993 roku obserwujemy jednak stopniowy wzrost liczby przypadków BZO wywołanych przez Hib. W Oddziale Neuroinfekcji KSS, w latach 1993–95 stwierdziliśmy wzrastający odsetek zachorowań wywołanych przez Hib wśród wszystkich przypadków BZO, w których udało się ustalić czynnik etiologiczny (40% w 1993 r., 50% w 1994 r. i 70% w 1995 r.).

Z pojawieniem się przypadków BZO wywołanych przez *H. influenzae* pojawiły się równocześnie znaczne trudności terapeutyczne. Od lat w świecie obserwuje się zjawisko narastającej oporności *H. influenzae* na powszechnie stosowane penicyliny i cefalosporyny co w znacznym stopniu utrudnia i podraża leczenie (23). Powstaje zagrożenie, że leczenie tradycyjnie stosowanymi w BZO antybiotykami, zanim

otrzyma się wyniki posiewu bakteryjnego z antybiogramem, może w tych przypadkach doprowadzić do trwałych uszkodzeń w OUN. Szczepy Hib niewrażliwe na penicyliny i cefalosporyny spotykaliśmy również wśród chorych hospitalizowanych w Oddziale Neuroinfekcji KSS (23). Widać zatem pilną potrzebę przeprowadzenia ogólnopolskich badań epidemiologicznych BZO tym bardziej, że pojawiły się nowe możliwości profilaktyki zakażeń Hib.

W wielu rejonach Stanów Zjednoczonych Ameryki główną przyczyną BZO są szczepy *Haemophilus influenzae* typ b, które w niektórych stanach wywołują prawie 80%–90% zachorowań (3, 6, 11, 12, 21, 33). Wyrażna jest jednak zależność od wieku dziecka. Hib zakaża głównie dzieci poniżej 6 roku życia. W starszym wieku zaczynają dominować meningokoki i pneumokoki (11, 19). Opisywane są przypadki gromadnych zachorowań na BZO dzieci w żłobkach i przedszkolach wywołane przez Hib, a ryzyko wystąpienia takiego zachorowania u rodzeństwa pacjenta w wieku poniżej 4 lat jest cztery razy większe niż w ogólnej populacji dzieci (30). W Europie zachodniej również dominują zachorowania wywołane przez Hib (4, 19, 26). W latach 1980–1986 w dwu departamentach francuskich: Haute-Garonne i Val de Marne stwierdzono 123 przypadki zapaleń opon m.-rdz. wywołane przez Hib co odpowiada zapadalności 15 na 100 000 dzieci w wieku 0–4 lat (26). Podobna sytuacja występuje również w Skandynawii (12, 31).

Zachorowania wywołane przez *Diplococcus pneumoniae* należą do bardzo częstych na całym świecie. Jeszcze przed 20 laty w regionie Polski południowo-wschodniej pneumokoki były najczęstszą przyczyną BZO u dzieci (7). Obecnie jest to nadal czynnik bardzo często odpowiedzialny za zakażenie OUN u dzieci. BZO u niemowląt wywołane przez pneumokoki poprzedzone często bywa zapaleniem płuc, bądź zapaleniem uszu a jego przebieg jest zazwyczaj cięższy od meningokokowego. Znanych jest ponad osiemdziesiąt serotypów pneumokoka. BZO wywołują najczęściej serotypy: 1, 3, 6, 7, 14, 17, 18–21, 23. Jak podkreśla wielu autorów pneumokokowe BZO jest często wynikiem uszkodzeń pourazowych czaszki w postaci pęknięć w obrębie struktur przedniego dołu czaszkowego (stropy oczodołów, kość klinowa i sitowie) pociągających za sobą rozerwanie opony twardej. W takich przypadkach dochodzi często do nawracających zapaleń opon m.-rdz., zwykle zawsze o tej samej etiologii – *Diplococcus pneumoniae*. Sprzyja temu zakażeniu także wrodzony brak śledziony lub stany po splenektomii (10, 12, 13, 28, 33, 35). W odróżnieniu od BZO wywołanych przez Hib i meningokoki, te wywołane przez pneumokoki rzadko występują epidemicznie (12).

PERSPEKTYWY SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH

Duże nadzieje na zmniejszenie liczby zachorowań wiąże się z wprowadzeniem pod koniec lat osiemdziesiątych skutecznej, nawet dla najmłodszych niemowląt, szczepionki przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b. Pierwsze doniesienia po wprowadzeniu tego szczepienia do kalendarza szczepień są dość optymistyczne zarówno z USA jak i Europy (27). Zapadalność na choroby wywołane przez Hib u dzieci poniżej 5 roku życia spadła w USA, w latach 1989–91 o 71% tj. z 37/100 000 w 1989 r. do 11/100 000 w 1991 r. (1, 3). W Finlandii gdzie szczepienia wprowadzono jeszcze

wcześniej, w 1991 roku nie było już ani jednego przypadku BZO wywołanego przez Hib podczas gdy w 1986 było ich 30 (31). Wobec narastającej liczby BZO w Polsce, wywołanych przez Hib wprowadzenie obowiązkowego szczepienia przeciwko temu patogenowi wydaje się być tylko sprawą czasu a już teraz powinno się ono znaleźć na liście szczepień zalecanych.

Niestety nie udało się jeszcze wyprodukować skutecznej szczepionki dla dzieci w wieku poniżej 2 lat, przeciw wszystkim typom serologicznym meningokoków a zwłaszcza typowi B, który jest często odpowiedzialny za zachorowania endemiczne w Europie (17). Zatem mogą one być przydatne w przypadkach epidemii meningokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych aby zapobiec zachorowaniom wśród dzieci starszych i wśród dorosłych.

Podobnie osiągalne szczepionki polisacharydowe uzyskane z 23 serotypów *Streptococcus pneumoniae* stymulują syntezę przeciwciał tylko u starszych dzieci, jedynie nieliczne, jak serotyp 3, są immunogenne także u małych dzieci i odgrywają niewielką rolę w zapobieganiu BZO (8, 12).

R. Konior

EPIDEMIOLOGY AND ETHIOLOGICAL STRUCTURE OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS BEYOND THE NEONATAL PERIOD

SUMMARY

In south-east Poland in the years 1993 till 1995 we observed a decreasing number of meningococcal meningitis in children and a growth of cases caused by *Haemophilus influenzae*. Changes in etiology of bacterial meningitis should give a reason for epidemiological research in Poland because there is a chance to reduce number of patients when wider use of new vaccines is introduced.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams W.G., Deaver K.A., Cochi S.L.: JAMA, 1993, 269, 221. – 2. Baraff L., Lec S., Schriger D.: Ped. Infect. Dis. J, 1993, 12, 389. – 3. Beck R., Kambiss S., Bass J.: Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1993, 109, 712. – 4. Beque P., Quinet B.: Le Concours Medical, 1985, 107, 3595. – 5. block C., Roitman M., Bogdanowski B.: Clin. Inf. Dis., 1993, 17, 126. – 6. Cambell H., Carter H.: Drugs, 1993, 46, 378. – 7. Chmura U.: Praca doktorska, Akademia Medyczna w Krakowie, 1974. – 8. Colman G., Ianna A., Gaworzewska A.: J. Medical. Microb, 1993, 39, 165. – 9. Dashevsky B.: J. Pediatr., 1983, 102, 69. – 10. Eraklis A., Keyv S., Diamond L.: N. Engl. J. Med., 1967, 276, 1225. – 11. Feigin R.: Textbook of pediatric infectious diseases, WB Saunders Co., Philadelphia, 1981. – 12. Feigin R., Mc Cracken C., Klein J.: Ped. Infec. Dis. J., 1992, 11, 785. – 13. Fleisher G.: Rev. of Inf. Diseases, 1991, 13, 156. – 14. Fortnum H., Davis A.: Arch. Dis. Child., 1993, 68, 763. – 15. Fortnum H., Davis A.: Bri. J. Audiology, 1993, 27, 43. – 16. Girgis N., Sippel J., Kilpatrick M.: Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1993, 48, 97. – 17. Hart C., Cuevas L., Marzouk O.: J. Antimicrob.-Chemother., 1993, Jul, suppl A, 49. – 18. Hensel M., Gutjahr P., Kamin W., Schmitt H.: Klin. Paediatr., 1992, 204, 163. – 19. Heyderman R., Klein N., Levin M.: Aktualności Pediatriczne, 1993, 5, 317. – 20. Jackson L., Wegener J.: MMWR-CDC-Surveill. Summ., 1993, 42, 21. – 21. Klein J., Feigin R., Mc Cracken G.: Pediatrics, 1986, 78, 958. – 22. Konior R.: Praca doktorska, Collegium Medicum UJ, Kraków, 1995. – 23. Konior R.: Pediatria Polska, 1995, 6, 507.

- 24. Konior R., Piątkowska M., Bugajska M.: *Pediatrics Polska*, 1991, 1–2, 23. – 2. Kostiukowa N., Korzujewa N., Derkacz S., Bagirova L.: *ZH-Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 1992, 7, 14. – 26. Livartowski A.: *Arch. Franc. de Pediatrie*, 1989, 46, 175. – 27. Marwick C.: *Jama*, 1991, 266, 3398. – 28. Michałowicz R.: *Choroby zakaźne układu nerwowego*, PZWL, Warszawa, 1972, 13. – 29. Michowicz A.: *Przeg. Epid.*, 1993, 4, 445. – 30. Murphy T., Clements J., Breedlone J., Hansen E., Seibert G.: *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 5.
31. Peltola H., Kilpi T., Anttila M.: *Lancet*, 1992, 340, 592. – 32. Platonow A., Bieloborodow V., Wierszinina I.: *Medicine-Baltimore*, 1993, 72, 374. – 33. Reed M.: *Clinical Pharmacy*, 1986, 5, 798. – 34. Slaez-Llorens X., Ramilo O., Mustafa M., Mertsola J., Mc Cracken G.: *The Journal of Pediatrics*, 1990, 116, 671. – 35. Scheld W.: *Am. J. Med.*, 1984, 76, 193. – 36. Swart A., Fijen C., Tebulte D., Daha M., Dankert J.: *Ned. Tijdschr. Geneesked*, 1993, 197, 1147. – 37. Wong V., Hitchcock W., Mason W.: *Ped. Inf. Dis. J.*, 1989, 8, 224. – 38. Żabicka J.: *Przeg. Epid.* 1994, 48, 79. – 39. Żabicka J.: *Przeg. Epid.* 1995, 49, 111.

Adres: Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II,
Oddział Neuroinfekcji, Kraków, ul. Prądnicka 80