

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2022.02.08

For correspondence: Department of pediatric infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010

Twitter: @LSehedii

E-mail: segediiyulia@gmail.com

Received: 30 Aug, 2022

Accepted: 09 Oct, 2022

Published: 30 Dec, 2022

ORCID IDs

Oleksandra Prokopiv:

<https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Svitlana Lyshenyuk:

<https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

Lidia Segedii:

<https://orcid.org/0000-0001-5582-5833>

Halyna Karmazyn:

<https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author Contributions:

Conceptualization: Oleksandra Prokopiv;

Results of study: Svitlana Lyshenyuk, Halyna Karmazyn;

Writing: Svitlana Lyshenyuk, Lidia Segedii;

Review & editing: Oleksandra Prokopiv.

Ethical approval: The Bioethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, protocol No. 3 of 21.03.2022.

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2022

Meningococcal infection: a brief review and personal observations of the generalized form of the disease in three-month-old twins

Oleksandra Prokopiv¹, Svitlana Lysheniuk¹,
Lidia Segedii¹, Halyna Karmazyn²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Infectious Clinical Hospital,
Lviv, Ukraine

Meningococcal infection in the form of sporadic cases or minor group outbreaks, mostly among children, is registered in all countries of the world. The disease has a wide range of clinical manifestations – from an asymptomatic bacterial carriage and acute nasopharyngitis to the rapid development of meningococemia, acute meningococcal sepsis and meningitis. The article highlights and summarizes literature data related to the incidence of meningococcal infection, ways of infection, features of the clinical course of the disease in the newborn period, and modern views on the problem. A rare clinical case of the development of severe generalized forms of meningococcal infection in 3-month-old twins with a fatal outcome in one child is described. The decisive role in the development of the disease of twins is determined by the way and duration of children's contact with their father, who has a bacteriologically confirmed (*Neisseria meningitidis*, biovar C) meningococcal nasopharyngitis. Early diagnosis and treatment of all forms of meningococcal infections are important to prevent the development of GMI. The key method of MI prevention is vaccination.

Keywords: *N. meningitidis*, infants, meningococemia in twins, morbidity.

Менінгококова інфекція: короткий огляд та власне спостереження генералізованої форми хвороби у тримісячних близнюків

Олександра Прокопів¹, Світлана Лишенюк¹, Лідія Сегедій¹, Галина Кармазин²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Менінгококову інфекцію у вигляді спорадичних випадків або незначних групових спалахів, здебільшого серед дітей, реєструють у всіх країнах світу. Хвороба має широкий діапазон клінічних проявів – від безсимптомного бактеріоносійства і гострого назофарингіту до надшвидкого розвитку генералізованих форм хвороби: надгострого менінгококового сепсису та менінгіту. В статті висвітлено та узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності на менінгококову інфекцію, шляхів інфікування, особливостей клінічного перебігу хвороби в періоді новонародженості, сучасні погляди на проблему. Наведено рідкісний клінічний випадок розвитку тяжких генералізованих форм менінгококової інфекції у 3-х місячних близнюків з летальним завершенням у однієї дитини. Вирішальна роль у розвитку хвороби близнюків детермінована характером та тривалістю контакту дітей з хворим на бактеріологічно підтверджений (*Neisseria meningitidis*, біовар С) менінгококовий назофарингіт у батька. Рання діагностика та лікування усіх форм менінгококової інфекцій є важливими для запобігання розвитку ГМІ. Ключовим методом профілактики МІ є вакцинація.

Ключові слова: *N. meningitidis*, немовлята, менінгококцеція у близнюків, захворюваність.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2022.02.08

Адреса для листування: Кафедра дитячих інфекційних хвороб, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69, м. Львів, Україна, 79010

Твіттер: @LSehedii

Е-пошта: segediylidia@gmail.com

Надійшла до редакції: 30.08.2022

Прийнята до друку: 09.10.2022

Опублікована: 30.12.2022

ORCID IDs

Олександра Прокопів:

<https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Світлана Лишенюк:

<https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

Лідія Сегедій:

<https://orcid.org/0000-0001-5582-5833>

Галина Кармазин:

<https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції:

Олександра Прокопів;

Результати дослідження: Світлана

Лишенюк, Галина Кармазин;

Написання: Світлана Лишенюк,

Лідія Сегедій;

Редагування та затвердження

остаточного варіанту: Олександра Прокопів.

Дозвіл комісії з питань біоетики:

комісія з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол №3 від 21.03.2022 р.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2022

Introduction

In the structure of infection-related morbidity, meningococcal infection (MI) is one of the most life-threatening and unpredictable in terms of disease course. MI has a wide range of clinical manifestations – from an asymptomatic bacterial carriage and acute nasopharyngitis to the rapid development of meningococemia, which can be fatal even on the first day of the disease. Despite the significant advances in modern infectology, generalized forms of meningococcal infection are of concern today: especially meningococemia – severe meningococcal sepsis and meningitis.

MI in the form of sporadic cases or minor group outbreaks, mostly among children, are registered in all countries worldwide. According to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention), the highest incidence rates are observed in Africa, in the so-called African meningitis belt, which stretches along sub-Saharan Africa. In this region, large outbreaks of MI occur every 5-12 years, with an incidence of 1,000 per 100,000 population [1]. In other regions of the world, there is a lower overall incidence rate. Thus, in the United States, Europe, Australia and South America, the incidence rates range from 0.12 to 3 cases per 100,000 population a year [2]. The highest incidence of generalized meningococcal infection (GMI) is observed in infants under the age of 1 year. The mortality rate ranges from 10 to 14% for patients receiving treatment and up to 50% for patients not receiving treatment [3]. Mortality is associated almost exclusively with a fulminant form of meningococemia complicated by infectious toxic shock, DIC syndrome.

In recent years, reports of the development of GMI in children in the first months of life have become more frequent [4,5,6], however, there is very little data on the disease in twins at this age. Taking into account this fact, we consider it appropriate to share the data of our observations.

Case presentation

Three-month-old infants (twins) were admitted to the intensive care unit of Lviv Regional Infectious Disease Clinical Hospital from a district hospital in an extremely serious condition. The anamnesis of life shows that chil-

dren were born healthy from the first full-term pregnancy as a result of uncomplicated childbirth. They had been growing and developing according to their age.

Disease symptoms in both children started developing acutely with an interval of 16 hours. At about 10 p.m., the first child's body temperature spiked to 38 °C, and then rhinitis, coughing, and subsequently, vomiting appeared. The mother of the children requested medical help after 12 hours, at 10 a.m. the next morning. In the central district hospital, the examination resulted in the diagnosis of SARS. Antipyretics and detoxification therapy were prescribed. The general condition of the child remained serious. Manifestations of general intoxication increased, and fever remained within 38 °C – 38.5 °C. During re-examination at 7 p.m., elements of hemorrhagic rash were noted on the patient's skin, with predominant localization on the buttocks and legs. Manifestations of septic shock were rapidly increasing. The diagnosis of SARS was changed to MI, meningococemia. Treatment was introduced immediately according to the changed diagnosis. Meanwhile, another child was considered healthy. However, due to living in a remote mountainous area, she was hospitalized while breastfeeding with her mother and a sick sister at the central district hospital. In the hospital, her body temperature rose to 37.8 °C, she developed a runny nose, signs of intoxication, and a moderate protrusion of a large tendon. She was diagnosed with MI, meningitis. Both children were immediately transferred by ambulance for further treatment to Lviv Regional Infectious Disease Clinical Hospital. During transportation, the first child received dopamine support intravenously.

In the hospital, children were hospitalized in the intensive care unit. Diagnosis of the first patient on admission: MI, Meningococemia, Toxic shock syndrome, Cerebral edema. Clinically: unconsciousness, pallor and marble pattern of the skin, characteristic elements of hemorrhagic rash 0.3-0.7 cm all over the body, including the face. Tachycardia (Ps – 160/min), RR – 60/min, BP – 70/40 mmHg, body temperature – 36.3 °C, oliguria.

In the general analysis of blood anemia, the expressed shift of a leukocyte formula to the left to myelocytes, thrombocytopenia and high

Вступ

В структурі інфекційної захворюваності однією з найбільш небезпечних для життя і непередбачуваних за перебігом є менінгококова інфекція (МІ). МІ має широкий діапазон клінічних проявів – від безсимптомного бактеріоносійства і гострого назофарингіту до надшвидкого розвитку менінгококцемії, що може закінчуватися летально навіть протягом першої доби від початку захворювання. Незважаючи на значні досягнення в галузі сучасної інфектології на сьогодні занепокоєння викликають генералізовані форми менінгококової інфекції: особливо менінгококцемія – надгострий менінгококовий сепсис та менінгіт.

МІ у вигляді спорадичних випадків або незначних групових спалахів, здебільшого серед дітей, реєструють у всіх країнах світу. За даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention), найвищі показники захворюваності відзначаються в Африці, в так званому „менінгітному поясі”, що простягнувся на південь від Сахари. У цьому регіоні відбуваються великі спалахи МІ кожні 5-12 років, при чому частота випадків складає 1000 на 100 000 населення [1]. В інших регіонах світу спостерігається нижчий загальний рівень захворюваності. Так, у Сполучених Штатах, Європі, Австралії та Південній Америці показники захворюваності коливаються від 0,12 до 3 випадків на 100 000 населення на рік [2]. Найвища захворюваність на генералізовану менінгококову інфекцію (ГМІ) спостерігається у немовлят віком до 1 року. При цьому рівень смертності коливається від 10 до 14% пацієнтів, які отримують лікування, і до 50% у пацієнтів, які не отримують лікування [3]. Летальність пов'язана практично лише з блискавичною формою менінгококцемії, ускладненою інфекційно-токсичним шоком, ДВЗ-синдромом.

В останні роки почастишали повідомлення про розвиток ГМІ у дітей перших місяців життя [4,5,6], проте даних про захворювання у близнюків в такому віці є вкрай мало. З огляду на цей факт вважаємо за доцільне поділитися даними нашого спостереження.

Клінічний випадок

В реанімацію Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні (ЛОІКЛ) поступили тримі-

сячні немовлята (близнята) з районної лікарні у вкрай тяжкому стані. З анамнезу життя відомо, що діти народилися здоровими від першої доношеної вагітності, неускладнених пологів. Росли і розвивались згідно віку.

Захворювання у обох дітей почалося гостро з інтервалом 16 годин. У першої дитини ввечері близько 22 год. температура тіла підвищилася до 38°C, з'явився нежить, покашлювання, згодом блювання. За медичною допомогою мати дітей звернулася через 12 годин, зранку, о 10 год.. В центральній районній лікарні (ЦРЛ) при огляді встановлено діагноз ГРВІ. Призначено антипіретики, детоксикаційну терапію. Загальний стан дитини залишався тяжким. Наростали прояви загальної інтоксикації, утримувалася гарячка в межах 38°C - 38,5°C. При повторному огляді о 19 год. на шкірі хворої відмічено елементи геморагічних висипань, з переважною локалізацією на сідницях та ногах. Стрімко наростали прояви ІТШ. Діагноз ГРВІ змінено на МІ, менінгококцемію. Негайно було розпочато лікування відповідно до клінічного діагнозу. Тим часом інша дитина вважалася здоровою. Проте у зв'язку з проживанням в віддаленому гірському районі, грудним вигодовуванням була госпіталізована разом з матір'ю і хворою сестрою в ЦРЛ. В стаціонарі у неї підвищилася температура тіла до 37,8°C, з'явився нежить, ознаки інтоксикації, помірне випинання великого тім'ячка. Діагностовано МІ, менінгіт? Обидві дитини реанімовані були негайно переведені для подальшого лікування в ЛОІКЛ. Під час транспортування перша дитина отримала доведено допамінову підтримку.

В ЛОІКЛ діти госпіталізовані в реанімаційне відділення. Діагноз першої хворої при поступленні: МІ. Менінгококцемія. Інфекційно-токсичний шок, набряк головного мозку. Клінічно: свідомість відсутня, блідість та мрамуровий рисунок шкіри, характерні елементами геморагічної висипки 0,3-0,7 см розташовані по всьому тілу, включаючи обличчя. Тахікардія (Ps – 160/хв.), ЧД- 60/хв., АТ – 70/40 мм.рт.ст., температура тіла 36,3°C, олігоурія.

В загальному аналізі крові анемія, виражений зсув лейкоцитарної формули вліво до мієлоцитів, тромбоцитопенія та високе ШОЕ . Гемо-

ESR. Hemogram: Hb – 68 g/l, erythrocytes – $2.33 \times 10^{12}/l$, leukocytes – $12.9 \times 10^9/l$, myelocytes – 1%, immature neutrophils – 2%, band neutrophils – 18%, segmented neutrophils – 46%, lymphocytes – 25%, monocytes – 8%, ESR – 44 mm/h, platelets – $73 \times 10^9/l$. The patient was punctured due to the severity of the condition. She received ceftriaxone, dexamethasone, Lasix, and detoxification therapy. Despite the treatment, the patient's condition deteriorated progressively. The child died 57 hours after the occurrence of the first clinical symptoms of the disease. The diagnosis of GMI was confirmed as a result of the pathoanatomical examination. The immediate cause of death is multiple organ failure. It should be noted that hemorrhage into the adrenal cortex was not detected during the pathoanatomical examination.

Manifestations of meningitis dominated in the other child – protrusion of a large tendon, skin hyperesthesia, Lesage's symptom, and 2-3 barely noticeable petechiae were found in the area of the legs. Anemia left shift of the leukocyte formula. Hemogram: Hb – 72 g/l, erythrocytes – $2.25 \times 10^{12}/l$, leukocytes – $6.1 \times 10^9/l$, immature neutrophils – 1%, band neutrophils – 9%, segmented neutrophils – 22%, lymphocytes – 62%, monocytes – 6%. ESR – 18 mm/h. Cerebrospinal fluid: gray, turbid, Pandy's reaction +++, protein – 2.64 g/l, neutrophilic pleocytosis – 14,507 in mm^3 , glucose – 2.3 mmol/l. Bacterioscopy of cerebrospinal fluid and blood revealed gram-negative diplococci. The child received antibacterial (ceftriaxone), dehydration (mannitol), detoxification therapy, and glucocorticosteroids (dexamethasone). The cerebrospinal fluid was sanitized on the 8th day of illness. The child recovered.

Neisseria meningitidis, biovar C, was received from the nasopharyngeal mucus during the examination of the children's father. It is known from the medical history that he had a respiratory tract infection (RTI) for three days and complained of a sore throat and low-grade body temperature. He had not sought medical help.

Search strategy

Methods included a literature review of scientific articles that studied the issue of meningococcal infection. According to the results of the

analysis of articles obtained in the PubMed, SCOPUS, Web of Science, and MedScape databases, using the combination of the terms "meningococcal infection", "incidence of meningococcal infection", "meningococcal disease in twins", "meningococcal infection in young children", only 3 reports about GMI in twins were found [7, 8, 9]. Cases described by Hummell DS et al. and Levy DI et al. date to 1987 and 1988. Literary data related to the incidence, patterns of development of an unfavorable epidemic situation, features of the clinical course and treatment of MI in young children were studied and summarized. Data analysis of the inpatient card and results of the pathoanatomical examination protocol of the child who died from GMI as a result of multiple organ failure were analyzed.

Discussion

Neisseria meningitidis (*N. meningitidis*) was first discovered in 1887 by Weichselbaum based on the cerebrospinal fluid of a patient with meningitis. *N. meningitidis* is a gram-negative diplococcus, a human obligate pathogen that usually colonizes the upper respiratory tract. Colonization of the nasopharyngeal mucosa is mostly asymptomatic. Meanwhile, asymptomatic carriage of meningococcus can last from 3 (serogroup A) to 9 (serogroup B) months, which increases the risk of new cases of infection [10]. Although the contagiousness index in MI usually does not exceed 15%, when examining relatives of patients with MI, 20-40% of contacts were found to be carriers of *N. meningitidis* [11].

Infection and development of different clinical forms of the disease according to their severity is largely determined by the functionality of local defense mechanisms at the level of the mucous membrane in the upper respiratory tract, and the state of the patient's immune system. Under conditions of impaired systemic immune response, life-threatening generalized forms of MI are possible: meningitis and/or septicemia [4], pneumonia [12], septic arthritis [13,14], and pericarditis in children and adolescents [15].

It is known that the main transmission mechanism of the pathogen is airborne. However, today the antenatal and intranatal transmission of the infection deserve special attention, the realization of which is possible under the con-

грама: Hb – 68г/л, еритроцити – $2,33 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $12,9 \times 10^9$ /л, мієлоцити – 1%, юні – 2%, паличкоядерні – 18%, сегментоядерні – 46%, лімфоцити – 25%, моноцити – 8%. ШОЕ – 44 мм/год. Тромбоцити – 73×10^9 /л. Не пунктована у зв'язку з тяжкістю стану. Отримала цефтріаксон, дексаметазон, ласикс, детоксикаційну терапію. Не зважаючи на проведені лікування стан хворої дитини прогресивно погіршувався. Дитина померла через 57 год. від появи перших клінічних симптомів хвороби. Діагноз ГМІ підтверджено патологоанатомічно. Безпосередньою причиною смерті названо поліорганну недостатність. Слід зауважити, що крововиливу в кору наднирників при патологоанатомічному дослідженні не було виявлено.

У іншої дитини домінували прояви менінгіту – випинання великого тім'ячка, гіперестезія шкіри, симптом Лесажа, в ділянці гомилок було виявлено 2-3 ледь помітні петехії. В крові анемія, зсув лейкоцитарної формули вліво. Гемограма: Hb – 72 г/л, еритроцити – $2,25 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $6,1 \times 10^9$ /л, юні – 1%, паличкоядерні – 9%, сегментоядерні – 22%, лімфоцити – 62%, моноцити – 6%. ШОЕ – 18мм/год. Ліквор: сірий, каламутний, реакція Панді +++ , білок – 2,64 г/л, нейтрофільний плеоцитоз – 14507 в мм³, глюкоза – 2,3 ммоль/л. При бактеріоскопії ліквору і крові виявлено грамнегативні диплококи. Отримала антибактерійну (цефтріаксон), дегідратаційну (манітол), детоксикаційну терапію, глюкокортикостероїди (дексаметазон). Ліквор санувався на 8-й день хвороби. Дитина одужала.

При обстеженні контактних осіб у батька зі слизу носоглотки виділено *Neisseria meningitidis*, біовар С. З епіданамнезу відомо, що батько дітей протягом трьох днів хворів на ГРВІ, скаржився на біль в горлі та субфебрильну температуру тіла. За допомогою до медиків не звертався

Стратегія пошуку

До методів увійшов літературний огляд наукових статей у яких вивчали питання менінгококової інфекції. За результатами аналізу статей, отриманих в результаті пошуку в базах даних PubMed, SCOPUS, Web of Science, MedScare, використовуючи комбінацію термінів «менінгококова інфекція», «захворю-

ваність на менінгококову інфекцію», «менінгококцемія у близнюків», «менінгококова інфекція у дітей раннього віку» ми знайшли лише 3 повідомлення про ГМІ у близнюків [7, 8, 9], при чому описані випадки, наведені Hummell DS з співавт. та Levy DI з співавт. датуються 1987 та 1988 роками. Вивчено та узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності, закономірностей розвитку несприятливої епідемічної ситуації, особливостей клінічного перебігу та лікування МІ у дітей раннього віку Проведено аналіз даних карт стаціонарного хворого та результати протоколу патологоанатомічного дослідження дитини, що померла від ГМІ внаслідок поліорганної недостатності.

Обговорення

Neisseria meningitidis (*N. meningitidis*) вперше була виявлена в 1887 році Вайхсельбаумом з спинномозкової рідини пацієнта, хворого на менінгіт. *N. meningitidis* є грамнегативним диплококом, облігатним патогеном людини, який зазвичай колонізує верхні дихальні шляхи. Колонізація слизової оболонки носоглотки в основному протікає безсимптомно. При цьому безсимптомне носійство менінгокока може тривати від 3 (серогрупа А) до 9 (серогрупа В) місяців, що збільшує ризик виникнення нових випадків інфекції [10]. Хоча індекс контагіозності при МІ зазвичай не перевищує 15%, однак при обстеженні родичів хворих на МІ було встановлено, що 20-40% контактних є носіями *N. meningitidis* [11].

Реалізація інфікування та розвиток різних щодо ступеня тяжкості клінічних форм хвороби, значною мірою визначається як функціональною спроможністю локальних механізмів захисту на рівні слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, так і станом імунної системи пацієнта. За умов порушення системної імунної відповіді можливий розвиток загрозливих для життя генералізованих форм МІ: менінгіту та/або септицемії [4], пневмонії [12], септичного артрити [13,14], перикардиту у дітей та підлітків [15].

Як відомо основний механізм передачі збудника повітряно-краплинний. Проте на сьогодні на особливу увагу заслуговують антенатальна та інтранатальна передача інфекції, реалізація якої можлива за умов контаміна-

ditions of meningococcal contamination of the pregnant woman's genital tract [16,17,18]. In recent years, there have been increasing reports of female genitalia meningococcal infection [19] and male meningococcal urethritis in different countries worldwide [20,21]. In fact, these cases require caution in terms of possible generalization of the infection. The development of GMI with manifestations of shock and meningitis that developed 2 weeks after the clinical manifestations of colpitis in women is described by Offman R et al. According to the authors, the extraction of *N. meningitidis* from the vagina, which is not a typical site of the pathogen, led to a delay in proper antibacterial treatment and caused the generalization of the process with severe disease course [22].

Asymptomatic bacterial carriage of the causative agent in the vagina may be the cause of infection of the child during birth through the natural birth canal. Scientists from Tijuana (Mexico) report a case of neonatal meningococcal conjunctivitis and sepsis in a 3-day-old baby. Clinical manifestations of meningococcal conjunctivitis were abundant purulent drainage from the conjunctiva. *N. meningitidis* of serogroup Y was isolated from the conjunctival exudate and blood of a newborn. During the examination of parents, a culture of *N. meningitidis* of serogroup Y was isolated from the nasopharynx and the mother's vagina [18]. Timothy Gilbey et al. provide convincing data on prenatal meningococcal infection with the subsequent development of early neonatal sepsis in a full-term child. Histopathological examination of the placenta revealed acute funisitis and chorioamnionitis associated with ascending infection. Bacteriologically, *N. meningitidis* of serogroup W was isolated from the placenta [17]. The development of GMI in the neonatal period [16, 23] is characterized by high mortality and the development of severe neurological complications [5, 24]. The disease develops violently: a sharp deterioration of the general condition against the background of an increase in temperature with the development of shock and multiple organ failure within a few hours. Mortality is 40% among patients in whom the disease develops during the first week of life [23].

It should be noted that the transmission of *N. meningitidis* from mother to fetus is extremely

rare [17, 25]. Indicative in this regard is the description of the case of a premature baby born at 31 weeks, confirmed by the release of *N. meningitidis* from amniotic fluid, ear, stomach, throat and nose of the newborn [16].

Infection and course of MI depend on many factors, primarily age, meningococcal serogroups, available antibodies, geographical location and living conditions. However, these factors make up a small share of the total population. The innate immune response plays a key role in preventing the development of GMI after colonization of the nasopharynx with meningococcus [26].

Concerning this case, we believe that the crucial role in the development of the twins' disease is determined by the nature and duration of the children's contact with the father suffering from meningococcal nasopharyngitis. The possible presence of *N. meningitidis*, as an etiological factor, in the clinical manifestation of RTI in the father was not considered at all. Catarrhal manifestations were regarded as a viral infection, antibacterial treatment was not carried out. However, it is known that early detection and isolation of patients with meningococcal nasopharyngitis and sanitation of bacterial carriers are the main preventive measures for the spread of MI. The relative insufficiency of humoral and cellular immunity, characteristic for this age, obviously contributed to the development of severe GMI in 3-month-old twins.

Today, various scientific studies are being carried out, related to the study of both the genetic predisposition of people to the development of GMI [27, 28] and the genetic variants of the meningococcal genome in terms of their influence on the severity of development and the course of the disease. According to Philip Kremer et al., the influence of genetic variants of the meningococcal genome on the severity of the disease is limited [29]. In another study, Joram N, et al. demonstrated that TLR4 gene polymorphism is a risk factor for the development of severe meningococemia in young children. At the same time, it was found that under the conditions of the development of an infectious disease in one of the twins, the probability of disease development in the second child is significantly higher in

ції менінгококом пологових шляхів вагітної [16,17,18]. В останні роки з'являється дедалі більше повідомлень про менінгококову інфекцію жіночих статевих органів [19] та чоловічого менінгококового уретриту у різних країнах світу [20,21]. Власне ці випадки вимагають настороженості в плані можливої генералізації інфекції. Розвиток ГМІ з проявами шоку та менінгіту, що розвинувся через 2 тижні після клінічних проявів кольпіту у жінки описують Offman R з співав. За даними авторів виділення *N. meningitidis* з піхви, що є не типовим місцем локалізації збудника, призвело до відтермінування належного антибактерійного лікування та стало причиною генералізації процесу з тяжким перебігом хвороби [22]. Безсимптомне бактеріоносійство збудника в піхві може бути причиною інфікування дитини під час народження через природні пологові шляхи. Науковці з Тіхуани (Мексика) повідомляють про випадок неонатального менінгококового кон'юнктивіту та сепсису у 3-х денної дитини. Клінічними проявами менінгококового кон'юнктивіту були рясні гнійні виділення з кон'юнктиви. *N. meningitidis* серогрупи Y виділена з кон'юнктивального ексудату та крові новонародженого. При обстеженні батьків у обох виділена культура *N. meningitidis* серогрупи Y з носоглотки та з піхви у матері [18]. Timothy Gilbey з співавт. наводять переконливі дані про реалізацію пренатального інфікування менінгококом з наступним розвитком раннього неонатального сепсису у доношеної дитини. При гістопатологічному дослідженні плаценти виявлено гострий фунізит (васкуліт судин пуповини) та хоріоамніоніт, що асоціюється з висхідною інфекцією. Бактеріологічно виділено *N. meningitidis* серогрупи W з плаценти [17]. Розвиток ГМІ в періоді новонародженості [16, 23] характеризується високою смертністю та розвитком тяжких неврологічних ускладнень [5,24]. Хвороба розвивається бурхливо: різке погіршення загального стану на фоні підвищення температури з розвитком шоку і поліорганної недостатності протягом кількох годин. Смертність становить 40% серед пацієнтів, у яких захворювання розвивається протягом першого тижня життя [23].

Слід зазначити, що передача *N. meningitidis* від матері до плоду спостерігається вкрай

рідко [17,25]. Промовистим в цьому плані є опис випадку передчасно народженої дитини в терміні 31 тиждень, підтверджений виділенням *N. meningitidis* з амніотичної рідини, вуха, шлунка, горла та носа новонародженого [16].

Інфікування та перебіг МІ залежить від багатьох чинників, насамперед, від віку, серогруп менінгокока, наявних антитіл, географічного положення та умов проживання. Проте ці чинники складають незначну частку у загальній популяції. Ключову роль у запобіганні розвитку ГМІ після колонізації носоглотки менінгококом відіграє вроджена імунна відповідь [26].

Що стосується нашого випадку, вважаємо, що вирішальна роль у розвитку хвороби близнюків детермінована характером та тривалістю контакту дітей з хворим на менінгококовий назофарингіт батьком. Ймовірна причетність *N. meningitidis*, як етіологічного чинника, до клінічних проявів ГРВІ у батька не розглядалася взагалі. Катаральні прояви були розцінені як вірусна інфекція, антибактерійне лікування не проводилося. Проте, відомо, що основними профілактичними заходами, щодо поширення МІ є раннє виявлення та ізоляція хворих на менінгококовий назофарингіт та санація бактеріоносіїв. Сприяла розвитку тяжкої ГМІ у 3-х місячних близнюків очевидно і відносна недостатність гуморального та клітинного імунітету, характерна для цього віку.

На сьогодні проводяться різнопланові наукові дослідження, що стосуються вивчення як генетичної схильності людей до розвитку ГМІ . [27, 28] так і генетичних варіантів менінгококового геному в плані їх впливу на тяжкість розвитку та перебіг хвороби. За даними Philip Kremer зі співавт. вплив генетичних варіантів менінгококового геному на тяжкість розвитку захворювання є обмеженим [29]. У іншому дослідженні Joram N, зі співавт. продемонстрували, що фактором ризику розвитку тяжкої менінгококцемії у дітей раннього віку є поліморфізм генів TLR4. При цьому з'ясовано, що за умов розвитку інфекційного захворювання у одного з близнюків, імовірність розвитку хвороби у другого є значно вищою у монозиготних ніж дизиготних [30]. Що стосується нашого

monozygotic than in dizygotic twins [30]. Regarding our case, unfortunately, we were not able to conduct molecular genetic studies of the affected twins to find out possible genetic features.

It should be noted that the key method of MI prevention is vaccination. Today, effective vaccines are available worldwide against all major meningococcal serogroups that cause GMI. The effectiveness of preventive vaccinations in children and numerous campaigns of vaccination of the adult population, as defining components of a complex of anti-epidemic measures, is illustrated by the steady decline in MI incidence rates over the past two decades in most countries of the world [31,32,33]. There is no doubt that in our case, timely vaccination of children and adults against MI could drastically affect the course and consequences of

the disease. Unfortunately, today in Ukraine, vaccination against MI is included only in the list of recommended vaccines.

This case demonstrates the development of severe generalized forms of meningococcal infection in 3-month-old twins. The risk of infection is related to the nature and duration of contact with the undiagnosed meningococcal nasopharyngitis carrier, their parent. Early diagnosis and treatment of all forms of meningococcal infections are important to prevent the development of GMI. We see the solution to the problem in the inclusion in the calendar of preventive vaccinations of mandatory vaccination of infants from the age of 2 months, as well as prophylactic antibiotic administration for contact persons, regardless of vaccination status.

References

1. Meningococcal Disease in Other Countries Available at: <https://www.cdc.gov/meningococcal/global.html>
2. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(13):145-54. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361528/>
3. Nguyen N, Ashong D. *Neisseria Meningitidis*. [Updated 2021 Oct 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
4. Hawi N, Liodakis E, Sasse M. Waterhouse-Friderichsen Syndrome in an Infant. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):147. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0147b.
5. Yip K, Gosling RD, Jones V, Hosein IK. An unusual case of meningococcal meningitis complicated with subdural empyema in a 3-month-old infant: a case report. *Cases J.* 2009; 2:6335.
6. Topalović R, Bauman S. Akutna meningokokcemija cetvoromesečnog odojčeta [Acute meningococemia in a 4-month-old infant]. *Med Pregl.* 2000;53(7-8):401-4.
7. Levy DI, del Rio C, Stephens DS. Meningococemia in identical twins: changes in serum susceptibility after rifampin chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* 1988;157(5):1064-8.
8. Hummell DS, Mocca LF, Frasca CE, Winkelstein JA, Jean-Baptiste HJ, Atilio Canas J, et al. Meningitis caused by a nonencapsulated strain of *Neisseria meningitidis* in twin infants with a C6 deficiency. *J Infect Dis.* 1987;155:815-8. 24-8
9. Selander B, Schliamsner S, Schalén C, Fredlund H, Unemo M, Johansson PJ. A premature infant with fulminant meningococcal septicaemia. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(5):345-8.
10. Spence Davison E, Soeters HM, Miller L, Barnes M. Two Cases of Meningococcal Disease in One Family Separated by an Extended Period - Colorado, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Mar 30;67(12):366-368. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a4.
11. Pollard AJ, Finn. A, Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Neisseria Meningitidis*. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2009;734-743.
12. Feldman C, Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review. *Pneumonia (Nathan).* 2019; 11:3. DOI:10.1186/s41479-019-0062-0
13. Dapuetto G, Barrios P, Zabala C, Peluffo G, Giachetto G. Primary meningococcal arthritis of the hip due to serogroup W in a pediatric patient. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6):631-635. DOI: 10.24875/BMHIM.20000375.
14. Jacinto T, Rego H, Gonçalves J, Paz Ferreira V. Artrite Séptica Meningocócica Primária em Lactente de Dois Meses [Primary meningococcal septic arthritis in a two-month-old infant]. *Acta Med Port.* 2015;28(1):117-9.
15. Shinha T, Fujita H. Pericarditis due to *Neisseria meningitidis* serogroup W135. *IDCases.* 2018; 12:53-55. DOI: 10.1016/j.idcr.2018.02.009.

випадку, на жаль ми не мали змоги провести молекулярно-генетичні дослідження хворих близнюків для з'ясування можливих генетичних особливостей.

Слід зазначити, що ключовим методом профілактики МІ є вакцинація. На сьогодні у всьому світі є ефективні вакцини проти усіх основних серогруп менінгококів, що викликають ГМІ. Ефективність проведення профілактичних щеплень у дітей та численних кампаній вакцинації дорослого населення, як визначальних компонентів комплексу протиепідемічних заходів, проілюстровані неухильним зниженням показників захворюваності на МІ протягом останніх двох десятиліть у більшості країн світу [31,32,33]. Безперечно, що у нашому випадку вчасно проведена вакцинація дітей та дорослих проти МІ кардинально могла вплинути

на перебіг та наслідки хвороби. На жаль, на сьогодні в Україні вакцинація проти МІ входить лише до переліку рекомендованих вакцин.

Наведений випадок демонструє розвиток тяжких генералізованих форм менінгококової інфекції у близнюків 3-х місячного віку. Ризик зараження пов'язаний з характером та тривалістю контакту з хворим, на не діагностований вчасно менінгококовий назофарингіт, батьком. Рання діагностика та лікування усіх форм менінгококової інфекцій є важливими для запобігання розвитку ГМІ. Вирішення проблеми бачимо у включенні в календар профілактичних щеплень обов'язкової вакцинації дітей з 2-місячного віку, а також проведення профілактики антибіотиками контактних осіб незалежно від вакцинального статусу.

References

1. Meningococcal Disease in Other Countries Available at: <https://www.cdc.gov/meningococcal/global.html>
2. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(13):145-54. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361528/>
3. Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis. [Updated 2021 Oct 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
4. Hawi N, Liodakis E, Sasse M. Waterhouse-Friderichsen Syndrome in an Infant. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):147. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0147b.
5. Yip K, Gosling RD, Jones V, Hosein IK. An unusual case of meningococcal meningitis complicated with subdural empyema in a 3 month old infant: a case report. *Cases J.* 2009; 2:6335.
6. Topalović R, Bauman S. Akutna meningokokcemija cetvoromesečnog odojčeta [Acute meningococemia in a 4-month-old infant]. *Med Pregl.* 2000;53(7-8):401-4.
7. Levy DI, del Rio C, Stephens DS. Meningococemia in identical twins: changes in serum susceptibility after rifampin chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* 1988;157(5):1064-8.
8. Hummell DS, Mocca LF, Frasch CE, Winkelstein JA, Jean-Baptiste HJ, Atilio Canas J, et al. Meningitis caused by a nonencapsulated strain of Neisseria meningitidis in twin infants with a C6 deficiency. *J Infect Dis.* 1987;155:815-8. 24-8
9. Selander B, Schliamsner S, Schalén C, Fredlund H, Unemo M, Johansson PJ. A premature infant with fulminant meningococcal septicaemia. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(5):345-8.
10. Spence Davison E, Soeters HM, Miller L, Barnes M. Two Cases of Meningococcal Disease in One Family Separated by an Extended Period - Colorado, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Mar 30;67(12):366-368. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a4.
11. Pollard AJ, Finn. A, Long SS, Pickering LK, Prober CG. Neisseria Meningitidis. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2009;734-743.
12. Feldman C, Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review. *Pneumonia (Nathan).* 2019; 11:3. DOI:10.1186/s41479-019-0062-0
13. Dapuelto G, Barrios P, Zabala C, Peluffo G, Giachetto G. Primary meningococcal arthritis of the hip due to serogroup W in a pediatric patient. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6):631-635. DOI: 10.24875/BMHIM.20000375.
14. Jacinto T, Rego H, Gonçalves J, Paz Ferreira V. Artrite Séptica Meningocócica Primária em Lactente de Dois Meses [Primary meningococcal septic arthritis in a two month old infant]. *Acta Med Port.* 2015;28(1):117-9.
15. Shinha T, Fujita H. Pericarditis due to Neisseria meningitidis serogroup W135. *IDCases.* 2018; 12:53-55. DOI: 10.1016/j.idcr.2018.02.009.

16. Kurlenda J, Kaminska-Pabich A, Grinholc M. Neonatal intrauterine infection with *Neisseria meningitidis* B. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(4):388-90. DOI: 10.1177/0009922809352376.
17. Gilbey T, McIver C, Brandenburg U, Goeman E, Polkinghorne A, Lahra M, et al. Suspected Materno-Fetal Transmission of *Neisseria meningitidis* Serogroup W Clonal Complex 11 Causing Early-Onset Neonatal Sepsis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2): ofaa039.
18. Chacon-Cruz E, Alvelais-Palacios JA, Rodriguez-Valencia JA, Lopatynsky-Reyes EZ, Volker-Soberanes ML, Rivas-Landeros RM. Meningococcal Neonatal Purulent Conjunctivitis/Sepsis and Asymptomatic Carriage of *N. meningitidis* in Mother's Vagina and Both Parents' Nasopharynx. *Case Rep Infect Dis*. 2017; 2017:6132857.
19. Tsakalos A, Xirogianni A, Ekonomou G, Papandreou A, Prokopiou E, Vagiakou E et al. Symptomatic Female Genital Tract Infections Due to *Neisseria meningitidis* in Athens, Greece. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1265. DOI: 10.3390/diagnostics11071265.
20. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, Wang X, Retchless AC, Read TD, et al. Emergence of a new *Neisseria meningitidis* clonal complex 11 lineage 11.2 clade as an effective urogenital pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(16):4237-4242.
21. Bazan JA, Turner AN, Kirkcaldy RD, Retchless AC, Kretz CB, Briere E, et al. Large Cluster of *Neisseria meningitidis* Urethritis in Columbus, Ohio, 2015. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):92-99.
22. Offman R, Boggs E, Gwizdala A. Symptomatic Vaginal Infection by *Neisseria meningitidis* Resulting in Meningitis with Septic Shock. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Mar 27;3(2):153-155. DOI: 10.5811/cpcem.2019.3.41750.
23. Kiray BE, Bülbül A, Cömert S, Uslu S, Arslan S, Nuhoglu A. Neonatal infection with *Neisseria meningitidis*: analysis of a 97-year period plus case study. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3478-3482.
24. Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical spectrum of meningococcal infection in infants younger than six months of age. *Chang Gung Med J*. 2006 Jan-Feb;29(1):107-13.
25. Arya S, Nair D, Harish Chellani H, Deb M, Hasan AS, Gaurav J, et al. Molecular evidence suggestive of intrauterine transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup A from mother to infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;2(1):45-50.
26. Welsch JA, Granoff D. Immunity to *Neisseria meningitidis* group B in adults despite lack of serum bactericidal antibody. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(12):1596-602.
27. Hodeib S, Herberg JA, Levin M, Sancho-Shimizu V. Human genetics of meningococcal infections. *Hum Genet* 139, 961–980 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02128-4>
28. Haralambous E, Weiss HA, Radalowicz A, Hibberd ML, Booy R, Levin M. Sibling familial risk ratio of meningococcal disease in UK Caucasians. *Epidemiol Infect*. 2003;130(3):413-8.
29. Kremer PHC, Lees JA, Ferwerda B, van de Ende A, Brouwer MC, Bentley SD, et al. Genetic Variation in *Neisseria meningitidis* Does Not Influence Disease Severity in Meningococcal Meningitis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:594769.
30. Joram N, Lopez E, Texereau J, Mira JP. Polymorphismes génétiques et infections [Genetic polymorphisms and infections]. *Med Mal Infect*. 2006;36(6):314-21.
31. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016. 22 (2):309-11.
32. Guedes S, Bricout H, Langevin E, Tong S, Bertrand-Gerentes I. Epidemiology of invasive meningococcal disease and sequelae in the United Kingdom during the period 2008 to 2017 - a secondary database analysis. *BMC Public Health*. 2022;22(1):521.
33. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020; 324(21):2187-2194.

16. Kurlenda J, Kaminska-Pabich A, Grinholc M. Neonatal intrauterine infection with *Neisseria meningitidis* B. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(4):388-90. DOI: 10.1177/0009922809352376.
17. Gilbey T, McIver C, Brandenburg U, Goeman E, Polkinghorne A, Lahra M, et al. Suspected Materno-Fetal Transmission of *Neisseria meningitidis* Serogroup W Clonal Complex 11 Causing Early-Onset Neonatal Sepsis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2): ofaa039.
18. Chacon-Cruz E, Alvelais-Palacios JA, Rodriguez-Valencia JA, Lopatynsky-Reyes EZ, Volker-Soberanes ML, Rivas-Landeros RM. Meningococcal Neonatal Purulent Conjunctivitis/Sepsis and Asymptomatic Carriage of *N. meningitidis* in Mother's Vagina and Both Parents' Nasopharynx. *Case Rep Infect Dis*. 2017; 2017:6132857.
19. Tsakalos A, Xirogianni A, Ekonomou G, Papandreou A, Prokopiou E, Vagiakou E et al. Symptomatic Female Genital Tract Infections Due to *Neisseria meningitidis* in Athens, Greece. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1265. DOI: 10.3390/diagnostics11071265.
20. Tzeng YL, Bazan JA, Turner AN, Wang X, Retchless AC, Read TD, et al. Emergence of a new *Neisseria meningitidis* clonal complex 11 lineage 11.2 clade as an effective urogenital pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(16):4237-4242.
21. Bazan JA, Turner AN, Kirkcaldy RD, Retchless AC, Kretz CB, Briere E, et al. Large Cluster of *Neisseria meningitidis* Urethritis in Columbus, Ohio, 2015. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):92-99.
22. Offman R, Boggs E, Gwizdala A. Symptomatic Vaginal Infection by *Neisseria meningitidis* Resulting in Meningitis with Septic Shock. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Mar 27;3(2):153-155. DOI: 10.5811/cpcem.2019.3.41750.
23. Kiray BE, Bülbül A, Cömert S, Uslu S, Arslan S, Nuhoglu A. Neonatal infection with *Neisseria meningitidis*: analysis of a 97-year period plus case study. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3478-3482.
24. Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical spectrum of meningococcal infection in infants younger than six months of age. *Chang Gung Med J*. 2006 Jan-Feb;29(1):107-13.
25. Arya S, Nair D, Harish Chellani H, Deb M, Hasan AS, Gaurav J, et al. Molecular evidence suggestive of intrauterine transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup A from mother to infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;2(1):45-50.
26. Welsch JA, Granoff D. Immunity to *Neisseria meningitidis* group B in adults despite lack of serum bactericidal antibody. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(12):1596-602.
27. Hodeib S, Herberg JA, Levin M, Sancho-Shimizu V. Human genetics of meningococcal infections. *Hum Genet* 139, 961-980 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02128-4>
28. Haralambous E, Weiss HA, Radalowicz A, Hibberd ML, Booy R, Levin M. Sibling familial risk ratio of meningococcal disease in UK Caucasians. *Epidemiol Infect*. 2003;130(3):413-8.
29. Kremer PHC, Lees JA, Ferwerda B, van de Ende A, Brouwer MC, Bentley SD, et al. Genetic Variation in *Neisseria meningitidis* Does Not Influence Disease Severity in Meningococcal Meningitis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:594769.
30. Joram N, Lopez E, Texereau J, Mira JP. Polymorphismes génétiques et infections [Genetic polymorphisms and infections]. *Med Mal Infect*. 2006;36(6):314-21.
31. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016. 22 (2):309-11.
32. Guedes S, Bricout H, Langevin E, Tong S, Bertrand-Gerentes I. Epidemiology of invasive meningococcal disease and sequelae in the United Kingdom during the period 2008 to 2017 - a secondary database analysis. *BMC Public Health*. 2022;22(1):521.
33. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020; 324(21):2187-2194.