

Strokovni prispevek/Professional article

# MENINGOKOKNA SEPSA – PRIKAZ PRIMERA

## MENINGOCOCCAL SEPSIS – CASE REPORT

Andreja Cokan<sup>1</sup>, Bojan Vujkovic<sup>1</sup>, Cirila Slemenik-Pušnik<sup>1</sup>, Jožica Kotnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interni oddelek, Splošna bolnišnica, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

<sup>2</sup> Dermatovenerološka ambulanta, Splošna bolnišnica, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Prispelo 2001-04-17, sprejeto 2001-11-06; ZDRAV VESTN 2002; 71: 15-8

**Ključne besede:** meningokokna sepsa; *Neisseria meningitidis*

**Izvleček** – Izhodišča. *Fulminantna meningokokna sepsa je redka in najhujša oblika okužbe z *Neisseria meningitidis*. Kljub najsodobnejšemu zdravljenju je smrtnost še vedno od 30 do 70-odstotna. Običajno zbolijo otroci, pri starejših obolelih pa pogosto ugotovimo motnje v njihovem imunskem sistemu. V Sloveniji je incidenca meningokoknih okužb okoli 0,43/100.000 prebivalcev, okoli 4,1% teh okužb pa poteka v obliki fulminantne meningokokne sepe.*

**Bolniki in metode.** *V prispevku opisujemo primer 17-letnega bolnika s fulminantno meningokokno sepsa, ki jo je že enkrat prebolel v otroštvu. Glede na prognostične tabele je bila pričakovana smrtnost nad 75%. V zdravljenju smo poleg običajnega zdravljenja uporabili tudi kontinuirane metode dialize. Bolnik je po 10 dneh zdravljenja umrl zaradi prizadetosti osrednjega živčnega sistema.*

**Zaključki.** *Z opisanim zdravljenjem menimo, da smo uspeli upočasniti pričakovani fulminantni potek bolezni. Dokazali smo motnjo v imunskem sistemu bolnika in osamili sev *N. meningitidis* W-135.*

## Uvod

*Neisseria meningitidis* je po Gramu negativen diplokok, komensal v orofarinksu, ki lahko povzroči kolonizacijo brez simptomov, vnetje očesne veznice, okužbe dihal, fatalno bakteriemijo, meningitis in še druge okužbe. Ima polisaharidno kapsulo in na tem temelji tipiziranje meningokokov v 13 seroloških skupin (1). Večino meningokoknih okužb (99%) povzročajo serološke skupine A, B, C, 29 E, W-135 in Y, v Sloveniji najpogosteje seroskupina B (2). Ljudje so edini gostitelji. Prenos je kapljičen s človeka na človeka, vendar le redki tudi obolijo. Največ okužb se pojavi pri otrocih med 6. in 36. mesecem starosti (1). Bolezen se pojavlja pozimi in v zgodnji pomladi (1). Pojavlja se sporadično in občasno epidemično. Povečano tveganje, da zbolijo, se pojavlja pri ljudeh, ki živijo v skupnem gospodinjstvu, alkoholikih, vojakih in pri osebah z okvaro v sistemu komplementa ali z asplenijo (1). Akutno sistemsko meningokokno obolenje se pokaže s štirimi sindromi (3): bakteriemija brez sepe, meningokokcemija brez meningitisa, meningitis z meningokokcemijo ali brez in meningoencefalični pojavi. Fulminantna meningokokcemija se pojavi pri 10 do 20% bolnikov z meningokokno boleznijo. Kaže se z razvojem

**Key words:** meningococcal sepsis; *Neisseria meningitidis*

**Abstract** – Background. *Fulminant meningococemia is a rare but severest manifestation of infection with *Neisseria meningitidis*. Despite the most advanced treatment the death rate remains between 30–70%. Usually, it occurs in children, while immune system deficiencies are frequently discovered in elderly patients. The incidence of meningococcal infections in Slovenia is about 0.43/100,000 inhabitants and 4.1% of these are in the form of fulminant meningococcal sepsis.*

**Patients and methods.** *The paper describes the case of a 17-year-old patient with fulminant meningococcal sepsis, which he had already recovered from once before as a child. According to the prognostic factors, the expected mortality was above 75%. Continuous dialysis was implemented in addition to conventional treatment. The patient died due to central nervous system involvement after 10 days.*

**Conclusions.** *We propose that the described treatment succeeded in slowing the expected fulminant course of the disease. A disturbance in the patient's immune system was demonstrated and *Neisseria meningitidis* W-135 was isolated.*

šoka, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) in odpovedjo več organov. Bolezen je treba hitro klinično prepoznati, potrditi povzročitelja in takoj pričeti zdraviti z ustreznimi antibiotiki (1). Diagnoza je klinična in laboratorijska z osamitvijo meningokoka iz krvi, likvorja ali kožnega skarifikata (1). Primarno zdravljenje je penicilin, pri bolnikih, ki so nanj alergični, pa kloramfenikol. Učinkoviti so tudi cefalosporini tretje generacije. Podporno zdravljenje je potrebno pri fulminantni bolezni s šokom (1). Kljub najsodobnejšemu zdravljenju 30–70% bolnikov umre, pri preživelih pa so potrebne amputacije udov ali prstov (4). Slabo prognozo napovedujejo žariščni nevrološki znaki, hemoragična diateza in starost nad 60 let (5–9).

## Prikaz primera

17-letnega fanta E. K. smo nekaj dni po vrnitvi iz Bosne sprejeli na kirurški oddelek zaradi bolečin v trebuhu, glavobola in visoke vročine. Po 6 urah je bil premeščen v intenzivno enoto internega oddelka zaradi hitro nastajajočih obsežnih purpur in ehimoz po koži spodnjih udov in trupa. V naslednjih 2 urah se je razvilo šokovno stanje s hipotenzijo, razvojem šokovnih pljuč (ARDS) in anurijo. Ob tem se je raz-



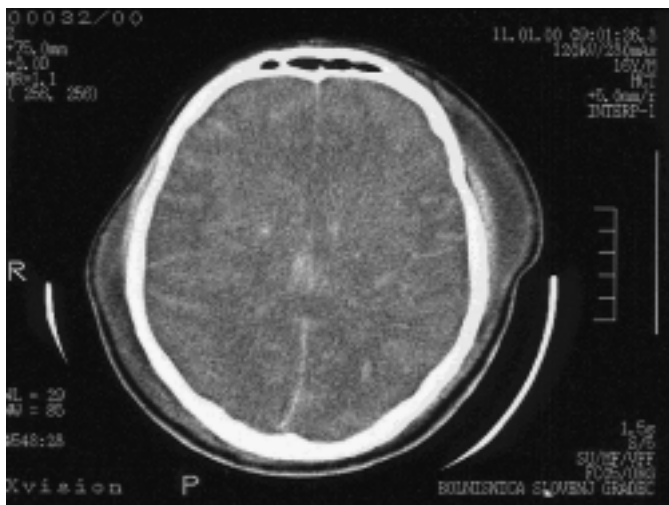
Sl. 1. Izrazita periferna vazokonstrikcija s cianotičnimi udi pri bolniku v šokovnem stanju. Če bolnik preživi, so potrebne amputacije udov ali prstov.

Fig. 1. With shock, severe peripheral vasoconstriction with cyanotic extremities become evident. If the patient survives amputation of fingers or limbs is necessary.



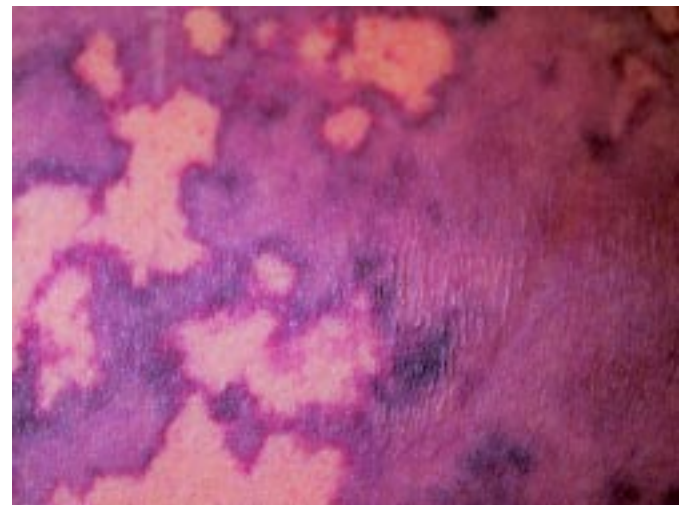
Sl. 2. Za fulminantno meningokokno septikemijo so značilna obsežna purpura, visoka vročina, šok in znaki diseminirane intravaskularne koagulacije.

Fig. 2. Extensive purpuric lesions, high fever, shock and evidence of disseminated intravascular coagulation characterize fulminating meningococcal septicaemia.



Sl. 3. CT glave bolnika. s hudim edemom možganovine in podkožja ter številnimi drobnimi krvavitvami v možganih in možganskem deblu.

Fig. 3. CT of the patient's head with severe brain and subcutaneous oedema and hemorrhages in the brain and brain stem.



Sl. 4. Kožne spremembe od blizu pri meningokokni septikemiji.

Fig. 4. Ecchymotic rash of meningococcal septicaemia (close up).

vil tudi sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Glede na klinično sliko in kožne spremembe smo posumili na meningokokno sepsis in ga takoj pričeli zdraviti z visokimi odmerki penicilina G  $24 \times 10^6$  IE/24<sup>h</sup> intravensko, infuzijami kristaloidov, svežo zmrznjeno plazmo, koncentriranimi trombociti, norepinefrinom 2–28 µg/min. in hidrokortizonom 200 mg v enkratnem odmerku. Že 6 ur po sprejemu smo ga pričeli zdraviti s kontinuirano venovensko hemodiafiltracijo (CVVHDF), ki smo jo neprekinjeno izvajali 160 ur. Laboratorijsko smo ugotavljali visoke parametre vnetja (prokalcitonin 192 ng/ml,

CRP 294 mg/l), hudo trombocitopenijo ( $1 \times 10^9/l$ ), izrazite motnje v intrinzični in ekstrinzični poti strjevanja krvi (DIK) in hudo metabolično acidozo. Likvorski izvid je bil normalen, z nizkim številom levkocitov ( $1 \times 10^6/l$ ), z normalnim sladkorjem (3,13 mmol/l) in beljakovinami (0,36 g/l). Povzročitelja N. meningitidis smo osamili iz hemokulture in likvorja. V naslednjih dveh dneh so parametri vnetja še naraščali (prokalcitonin 404 ng/ml), bolnik pa je potreboval visoke doze norepinefrina. Na koži so nastale obsežne nekroze, gangrena prstov rok, stopal in

uhljev (sl. 1, 2). Glede na klinično sliko smo se odločili za dodatno zdravljenje s steroidi (hidrokortizon 400 mg/24<sup>h</sup>). Stanje se je pričelo postopoma izboljševati, prav tako so pričeli upadati parametri vnetja. Šesti dan smo uknili vazopresorna sredstva in prekinili dializno zdravljenje. Opravili smo CT glave (sl. 3), ki je pokazal hud edem možganovine in podkožja ter številne drobne krvavitve v možganih in možganskem deblu. Bolnik je čez nekaj ur umrl zaradi opisanih nevroloških zapletov.

Naknadno smo izvedeli, da je bolnik v starosti 13 let že prebolel meningokokno sepso (v Bosni). Z analizami smo pri njem ugotovili pomanjkanje komponente komplementa C4. Osamili smo sev *N. meningitidis* W-135.

## Razpravljanje

Meningokoki lahko povzročijo kolonizacijo brez simptomov, vnetje očne veznice, uretritis, okužbe dihal, vnetja v mali medenici, meningitis, meningokokcemijo, meningitis s sepsa, artritis, vnetje osrčnika in še druge okužbe. Epidemiološki rezervoar je človek – bolnik ali bacionosec. Meningokokno bacionostvo so ugotovili pri 1 do 15% in celo pri 18% zdravih oseb (1). Bacionostvo je kronično ali prehodno. Prenos je kapljičen, posreden in neposreden (1). Povečano tveganje obolenja se pojavlja tudi pri alkoholikih, vojaki in pri osebah s pomanjkanjem komplementa ali z asplenijo (10). Študije kažejo, da lahko pomanjkljivost v obeh, zgodnjih in poznih komponentah komplementnega sistema, vodijo v povečano dovzetnost za meningokokne okužbe (11–17). Pomanjkanje končnih komponent komplementa C5, C6, C7, C8 in C9 se kaže klinično kot okužba z *Neisseria meningitidis* in gonorrhoeae (18, 19). Povezava okužb z *Neisseria* pri bolnikih s pomanjkanjem končnih komponent komplementa pokaže, da jih 57% vsaj 1-krat zboli z meningokokcemijo ali meningitisom in okoli 40% z več kot eno epizodo (20). Meningokokna bolezen se pri bolnikih s pomanjkanjem končnih komponent komplementa pojavlja kasneje v življenju (pozna najstniška leta) kot pri zdravih osebah. Pri teh bolnikih je običajen blažji potek bolezni in tudi smrtnost je nižja (3–4%) kot pri zdravih (14, 15). Ker je naš bolnik že v otroštvu prebolel meningokokno sepso, smo posumili na motnjo v imunskem sistemu, kar smo kasneje tudi potrdili in ugotovili pomanjkanje komponente komplementa C4. Ker pa smo opisano motnjo v sistemu komplementa ugotovili v fazi fulminantne sepse, je izvid te preiskave lahko nespecifičen. Pri našem bolniku smo osamili sev *N. meningitidis* W-135. Meningokokcemija, ki jo povzročijo serotipi Y in W-135, povzroči sorazmerno višji odstotek okužb pri ljudeh s pomanjkanjem komplementa (14). Verjetnost, da je v ozadju pomanjkanje komponent komplementa ali properdinska pomanjkljivost, je veliko večja pri bolnikih, ki so preživeli prvo epizodo bolezni z meningokokom po starosti 10 let ali so okuženi z nenavadno seroskupino *N. meningitidis* ali pa preživljajo relapse (14).

Bolniki z meningokokno sepsa običajno zbolijo s prehladnimi znaki: nahod in bolečine v žrelu. Pojavi se nenadna vročina, mrzlica, navzeja, bruhanje, glavobol, zmanjšana sposobnost koncentracije in bolečine v mišicah. Težave se hitro stopnjujejo, zgodaj se lahko pojavijo tudi motnje zavesti. Pri našem bolniku so bile v ospredju bolečine v trebuhu, mišicah in glavobol ter visoka vročina. Že 6 ur po sprejemu so se razvile drobne petehije, nato pa obsežna hemoragična purpura. Značilne petehije so 1 do 2 mm velike, pretežno pa so na trupu in spodnjih udih (21) (sl. 4). V večini smrtnih primerov fulminantne meningokokne sepse so bolniki hipotenzivni že ob prvih znakih bolezni (5, 22). Prevladuje šok z izrazito periferno vazokonstrikcijo s cianotičnimi udi, z acidozo in hipoksijsko in obsežnimi krvavitvami zaradi DIK-a. Redko se pojavi še nevrološka simptomatika in krčji. Nevrološki problemi, s katerimi se srečujemo pri meningokoknih meningitisih, se nekoliko razlikujejo od nevroloških problemov pri drugih gnojnih meningitisih. Žariščni nevrološki znaki in krčji so pri meningoko-

kih meningitisih manj pogosti (3). Pogosto je prizadeto srce. Kot zaplet se pojavlja miokarditis, perikarditis, motnje v prevodnem sistemu in kongestivna srčna odpoved.

Diagnozo postavimo z osamitvijo povzročitelja *N. meningitidis* iz sterilnih telesnih tekočin: kri, likvor, sinovijska, plevralna in perikardialna tekočina. Največ pozitivnih kultur dobimo iz likvorja in krvi. Tudi v našem primeru smo diagnozo etiološko potrdili.

Glavno vlogo v patogenezi bolezni igra endotoksin, ki je na zunanji membrani meningokoka ali pa ga sprošča bakterija. Endotoksin sproži in pospeši vnetno kaskado kot tudi tvorbo citokinov in morda tudi dušikovega oksida (4). Ker so koncentracije endotoksina v plazmi bolnikov s fulminantno meningokokno septikemijo izredno visoke in so povezane s stopnjo smrtnosti (23), se kot primeren pristop k zdravljenju nakazuje nevtralizacija endotoksina v obtoku. Kljub temu pa so se dosežani poskusi nevtralizacije izkazali za neuspešne (24–26).

Takošnje antibiotično zdravljenje izboljša prognozo. Smrtnost je še vedno velika kljub hitremu antibiotičnemu zdravljenju in zdravljenju v intenzivni enoti. Zdravimo s penicilinom G 300.000 IE/kg/dan do največ 24 milijonov IE/dan i.v. Pri občutljivosti na penicilin naj bolniki prejemajo kloramfenikol v odmerku 100 mg/kg/dan i.v. do največ 4 g/dan. Nekateri avtorji priporočajo predpisovanje penicilina parenteralno že na terenu, takoj ob sumu na to bolezen, kar naj bi izboljšalo prognozo (3). Kot začetno zdravljenje pri šokiranih bolnikih s klinično diagnozo meningokokne bolezni pa nekateri avtorji priporočajo cefotaxim (80 mg/kg) ali ceftriakson (80 mg/kg) do mikrobiološke diagnoze, zaradi možne odpornosti na penicilin ali dokaza druge bakterijske diagnoze, ki se ne zdravi s penicilinom (27, 28). Streptokok pnevmonije, stafilokok *avreus* in po Gramu negativna septikemija namreč lahko tudi, čeprav redko, povzročajo fulminantno purpuro (27).

Novejše raziskave poročajo o dobrih rezultatih zdravljenja s koncentratom proteina C skupaj s konvencionalnim zdravljenjem pri bolnikih s fulminantno purpuro zaradi okužbe z *Neisseria meningitidis* (29). Navajajo pomembno izboljšanje preživetja, vendar opisujejo pri bolnikih, ki so prejeli C protein kasneje v poteku bolezni, tudi amputacije udov (29). Protein C je naravni antikoagulant, ki ga trombin pretvori v aktivno proteazo. Aktivirani protein C skupaj s svojim kofaktorjem proteinom S inaktivirata dva pomembna kofaktorja pri nastajanju trombina – faktorja Va in VIIIa. Vsi preprečujejo pretirano tvorbo fibrina in koagulacijo (30). Aktivirani protein C prav tako stimulira fibrinolizo in pospešuje raztapljanje strdkov (30). Pri fulminantni meningokokcemiji je pomembno znižanje raven proteina C kot tudi raven drugih antikoagulantov (protein S in antitrombin III), fibrinoliza pa je okrnjena (4). Intravensko dajanje koncentrata proteina C lahko obnovi raven aktivnosti proteina C v plazmi do normaliziranja, poveča koncentracijo fibrinogena v plazmi in preobrne DIK brez resnih stranskih učinkov (29, 31).

Pri zdravljenju našega bolnika smo uporabili tudi kontinuirane načine dialize (CVVHDF), ki jim nekateri avtorji pripisujejo velik pomen pri zdravljenju meningokokne sepse (22, 32). V literaturi so tudi opisi uporabe plazmafereze pri meningokokni okužbi (33, 34). Splošna ugotovitev je, da dializne metode izboljšajo preživetje le, če se uvedejo zelo hitro ob ugotovljeni sepsi (22, 34). S to metodo odstranjujemo proinflammatory citokine, endotoksine, aktivirane komponente in verjetno lizocime, dušikov oksid in superoksidne radikale, ki jih sproščajo monociti in makrofagi. Slaba stran dializnega zdravljenja je, da se odstranjujejo tudi potencialno koristni mediji imunskega sistema, antibiotiki in druga zdravila (32).

Ob fulminantnem poteku je bila pričakovana smrtnost za našega bolnika glede na prognostične tabele nad 75%. Slabo prognozo napovedujejo žariščni nevrološki znaki, hemoragična diateza in starost nad 60 let. Drugi znaki, ki napovedujejo slabo prognozo, so: koma, metabolna acidoza, trombocitopeni-

ja, hiperglikemija, hiperpireksija, levkopenija, hemoragične kožne okvare in hitro klinično poslabšanje (5, 7–9). Pri našem bolniku so bili prisotni vsi naštetni znaki, razen hiperpireksije. Osebe, ki so bile v stiku z izločki bolnikovih dihal, je potrebno antibiotično zaščititi. Zdravstvenim delavcem predpišemo antibiotično zaščito le, če so izvajali umetno dihanje usta na usta ali če so intubirali ali aspirirali bolnika brez maske ali če je bolnik produktivno kašljal. Običajno predpišemo rifampin v dozah 600 mg/dan 2 dni. Za zaščito lahko uporabimo tudi ciprofloksacin v enkratnem odmerku 500 mg ali ceftriakson 250 mg v mišico, slednjega tudi pri nosečnicah. Pri otrocih je potrebno odmerke antibiotika prilagoditi starosti in telesni teži (3).

Na trgu je več meningokoknih polisaharidnih cepiv. Obstajajo monovalentna cepiva A, C, bivalentna A-C in kvadrivalentna A, C, Y in W-135, ki jih odmerjamo enkratno (po navadi 50 mikrogramov). Zaenkrat ne obstaja cepivo B, ker kapsularni polisaharid B ni zadosti imunogen, da bi povzročil zanesljiv odziv protiteles pri ljudeh (3). Cepimo osebe s pomanjkanjem komplementa, odrasle in otroke s funkcionalno ali anatomsko asplenijsko, ob epidemijah in če potujemo v epidemična območja (3).

## Zaključki

Prikazali smo primer fulminantne meningokokne sepse pri 17-letnem bolniku, ki je v mladosti že prebolel meningokokno sepso in pri katerem smo ugotovili pomanjkanje komponente komplementa C4 ter okužbo s sevom N.meningitidis W-135. Kljub hitri prepoznavi bolezni in ustreznemu zdravljenju ter podpornemu zdravljenju s hemodijalizacijo, ki jo priporočajo v literaturi pri zdravljenju fulminantne meningokokne sepse, se je bolezen končala s smrtnim izidom. Bolnik je umrl zaradi hude prizadetosti osrednjega živčnega sistema po tem, ko smo ga uspeli hemodinamsko stabilizirati in omejiti vnetje. Bolezen se izraža različno, zato je potrebno nanjo pomisliti v diferencialni diagnozi, saj je od hitre ugotovitve bolezni in čimprejšnjega antibiotičnega zdravljenja odvisno bolnikovo preživetje.

## Literatura

- Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 1992: 67–72.
- Čizman M, Gubina M, Paragi M et al. Meningococcal disease in Slovenia (1993–1999): serogroups and susceptibility to antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 27–31.
- Apicella MA. Neisseria meningitidis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Vol. 2. Philadelphia: Livingstone, 2000: 2228–38.
- Brantzaeg P. Pathogenesis of meningococcal infections. In: Cartwright K ed. *Meningococcal disease*. Chichester: John Wiley, 1995: 71–1.
- Gardlund B. Prognostic evaluation in meningococcal disease. A retrospective study of 115 cases. *Intensive Care Med* 1986; 12: 302–7.
- Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987; 2: 38–8.
- Emparanza JI, Aldamiz-Echevarria L, Perez-Yarza EG et al. Prognostic score in acute meningococemia. *Crit Care Med* 1988; 16: 168–9.
- Niklasson P, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1971; 3: 17–25.
- Thomson APJ, Sills JA, Hart CA. Validation of the Glasgow meningococcal septicaemia prognostic score: a 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991; 19: 26–30.
- McLeod-Griffiss J. Meningococcal infections. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 12<sup>th</sup> ed. Vol. 1, New York: McGraw-Hill, 1991: 590–3.
- Lim D, Gewurz A, Lint TF et al. Absence of the sixth component of complement in patients with repeated episodes of meningococcal meningitis. *J Pediatr* 1976; 89: 42–2.
- Alper CA, Abramson N, Johnston RB Jr. Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement-mediated functions and of the third component of complement (C3). *N Engl J Med* 1970; 282: 349–9.
- Petersen BH, Graham JA, Brooks GF. Human deficiency of the eighth component of complement. The requirement of C8 for serum Neisseria gonorrhoeae bactericidal activity. *J Clin Invest* 1976; 57: 283–3.
- Densen P, Weiler JM, Griffiss JM et al. Familial properdin deficiency and fatal bacteremia. Correction of the bactericidal defect by vaccination. *N Engl J Med* 1987; 316: 922–2.
- Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: Suppl 1: 57–7.
- Ellison RT, Kohler PF, Curd JG et al. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 913–3.
- Ross SC, Rosenthal PJ, Berberich HM et al. Killing of Neisseria meningitidis by human neutrophils: Implications for normal and complement deficient individuals. *J Infect Dis* 1987; 155: 1266–6.
- Kotnik V, Luznik-Bufon T, Schneider P et al. Molecular, genetic, and functional analysis of homozygous C8 $\beta$ -chain deficiency in two siblings. *Immunopharmacology* 1997; 38: 215–21.
- Kotnik V, Luznik-Bufon T, Schneider P et al. Complement analysis in a family with C8 $\beta$ -chain deficiency. *Exp Clin Immunogenet* 1997; 14: 62–2.
- Luznik-Bufon T. Prirojene pomanjkljivosti komplementa. *Med Razgl* 1998; 37: Suppl 5: 131–5.
- Haensch R. Haemorrhagische Diathesen. In: Korting G. *Dermatologie in Praxis und Klinik*. Band III. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1979: 23.20–23.21.
- Van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, Sauerwein RW, Span LFR, van der Meer JWM. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 424–30.
- Brandtzaeg P, Øvstebø R, Kierulf P. Bacteremia and compartmentalisation of lipopolysaccharide in meningococcal disease. In: Levin J, Alving CR, Munford R, Redl H eds. *Lipopolysaccharides from gene to therapy*. New York: Wiley-Liss, 1995: 219–33.
- Levin M, Quint PA, Goldstein B et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI<sub>21</sub>) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 961–7.
- The J5 Study group. Treatment of severe infectious purpura in children with human plasma from donors immunised with Escherichia coli J5: a prospective double-blind study. *J Infect Dis* 1992; 165: 695–701.
- Derkx B, Wittes J, McCloskey R. Randomised placebo controlled trial of HA-1A, a human monoclonal anti-endotoxin antibody in children with meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 770–7.
- Pollard AJ, Britto J, Nadel S et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 290–6.
- Browne GJ, Ryan JM, McIntyre P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch Dis Child* 1997; 76: 129–33.
- Smith OP et al. Use of protein C-concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350: 1590–0.
- Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743–3.
- Rivard GE et al. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; 126: 646–6.
- Kumar A, Kanagasundaram NS, Collins TA et al. Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephro Dial Transplant* 1998; 13: 484–7.
- Sakellariou G. Plasmapheresis as a therapy in specific forms of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 210–18.
- Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO et al. Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucopheresis or with blood exchange. *British Medical Journal* 1984; 288: 439–41.