

## Avaliação Prospectiva da Gravidade na Apresentação da Sépsis Meningocócica em Crianças

PAULO OOM

*Clínica Universitária de Pediatria  
Hospital de Santa Maria*

### Resumo

A sépsis meningocócica representa uma importante causa de internamento e mortalidade em cuidados intensivos pediátricos. Estão descritas diversas escalas específicas de avaliação da gravidade nesta situação mas existem muitas dúvidas sobre o seu desempenho relativo em crianças. As escalas preditivas de mortalidade para utilização mais geral em cuidados intensivos pediátricos como a PRISM e a PIM têm igualmente sido utilizadas para a avaliação da gravidade neste grupo de crianças.

Neste estudo avaliamos de forma prospectiva o desempenho relativo de diferentes escalas numa mesma população de crianças com suspeita clínica de sépsis meningocócica internadas numa unidade de cuidados intensivos.

Durante o período do estudo foram internadas 35 crianças com o diagnóstico clínico de sépsis meningocócica das quais duas vieram a falecer. Nestas crianças, as escalas de gravidade específicas para sépsis (Sinclair, Algren, Nurnberger e Roterdão) apresentaram uma sensibilidade de 100% e uma especificidade variável na previsão da mortalidade. O melhor desempenho foi conseguido pela escala de Roterdão que é simultaneamente a mais simples e objectiva. As escalas preditivas de mortalidade apresentaram um desempenho inferior ao da escala de Roterdão.

**Palavras-Chave:** Pediatria, sépsis meningocócica, gravidade, PRISM, PIM, GMSPS

### Summary

#### **Illness Severity of Meningococcal Sepsis in Children Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit**

Meningococcal sepsis remains an important cause of admission and mortality in pediatric intensive care units. There are several disease-specific scales for illness-severity scoring but many doubts persist about their relative performance. Mortality-predictive models have also been used in this group of children.

*Correspondência:* Paulo Oom

Unidade de Cuidados Intensivos  
Serviço de Pediatria  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz 1649-035 Lisboa

We evaluated prospectively the performance of different scales in children with proven or suspect meningococcal sepsis admitted to a pediatric intensive care unit.

During the study 35 children were admitted with the diagnosis of meningococcal sepsis. Two children have died. Specific-disease scales (Sinclair, Algren, Nurnberger and Rotterdam) had 100% sensibility and variable specificity in mortality prediction. Best performance was achieved by Rotterdam scale, that is the easiest and more objective scale. Mortality predictive scales performance was not as good as the Rotterdam Scale.

**Key-Words:** Pediatric, meningococcal sepsis, outcome, PRISM, PIM, GMSPS

### Introdução

A sépsis meningocócica mantém-se como uma causa importante de internamento nas unidades de cuidados intensivos de pediatria (UCIP), correspondendo em algumas unidades a 20-30 % das admissões. Apesar dos esforços empreendidos para uma melhor compreensão da fisiopatologia desta situação, e do desenvolvimento observado nos últimos anos nas estratégias de monitorização e tratamento em cuidados intensivos pediátricos, a mortalidade associada a esta situação permanece alta, variando entre 8 e 64 %.<sup>1-6</sup>

A avaliação da gravidade na criança com sépsis meningocócica tem sido feita com recurso a escalas de prognóstico desenvolvidas especificamente para avaliarem esta situação. Existe um grande número de escalas mas poucos estudos se debruçaram sobre a sua comparação objectiva numa mesma população e numa mesma unidade. Por outro lado, a maioria destas escalas foi desenvolvida nas décadas de 70 e 80 e apresenta por isso a desvantagem de não ter em conta os progressos entretanto verificados em medicina intensiva. Dentre elas, a *Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score (GMSPS)*,<sup>7</sup> descrita por

Sinclair em 1987 tem sido a mais utilizada<sup>3,5,8-16</sup> mas as variáveis que a constituem foram obtidas por consenso e a escala inclui algumas variáveis subjectivas como o grau de coma, presença de meningismo ou evolução na hora anterior ao internamento.

Na década de 90 duas novas escalas, desenvolvidas por Algreen<sup>17</sup> e Nurnberger<sup>12</sup> foram descritas para utilização na sepsis meningocócica em crianças com a vantagem de se basearem em grande parte em dados objectivos, mas a sua utilização tem sido muito escassa.

Mais recentemente, foi descrita a escala de Roterdão, baseada em apenas quatro parâmetros laboratoriais (potássio sérico, excesso de bases, plaquetas e proteína C reactiva) de forma a eliminar qualquer subjectividade na colheita das variáveis.<sup>18</sup> Este modelo, apesar de bastante atractivo pela sua simplicidade, não foi ainda testado numa população diferente daquela que foi utilizada para o seu desenvolvimento.

A aplicação das escalas de uso mais geral em cuidados intensivos como a *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM)<sup>19</sup> e a *Pediatric Index of Mortality* (PIM)<sup>20</sup> a este grupo de crianças tem sido feita por diversos autores mas a comparação objectiva entre os diferentes trabalhos é difícil dadas as diferenças metodológicas entre eles.<sup>2,9-11,17,18,21-29</sup>

Torna-se assim necessária a realização de estudos prospectivos capazes de avaliar, numa mesma população, as diferentes escalas gerais e específicas de forma a poder comparar o seu desempenho relativo.

### Doentes e métodos

O estudo decorreu na unidade de cuidados intensivos de Pediatria do Hospital de Santa Maria. Foram obtidos de forma prospectiva e de cada criança os seguintes dados: idade, sexo, tipo de admissão (electiva, emergência), origem (enfermaria, outro hospital, urgência), destino (enfermaria, outro hospital, alta) e tempo de internamento.

Para o diagnóstico de sepsis meningocócica foram utilizados os critérios clínicos sugestivos de infecção meningocócica aguda: febre e púrpura de início agudo adquirida na comunidade por criança previamente saudável.<sup>9-11,22,25,26,30</sup> Foi registado o local de isolamento do agente infeccioso (sangue e/ou liquor). A presença de meningite foi definida pela presença no liquor do agente infeccioso ou mais de 20 leucócitos/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup>

Para o cálculo da pontuação atribuída pelas diferentes escalas de gravidade específicas foi considerado para cada variável o primeiro valor obtido após a admissão.<sup>7,8,12,17,18</sup> Para o cálculo da escala PIM foi considerado para cada variável o primeiro valor obtido até uma hora após a admissão.<sup>20</sup> Para o cálculo da escala PRISM foi considerado o pior valor de cada variável durante as primeiras 24 horas após a admissão.<sup>19</sup> Apenas foram medidas as va-

riáveis que o clínico considerou úteis e nunca com o único objectivo de calcular a escala. Valores não obtidos foram considerados normais. Nos doentes falecidos nas primeiras 24 horas de internamento não foram considerados os valores de qualquer variável obtidos no período pré-terminal (últimas duas horas de vida).

Para as diferentes escalas de sepsis foi avaliada, em relação à mortalidade observada, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de acordo com os limiares de pontuação descritos pelos seus autores. Estes mesmos parâmetros foram também avaliados para as escalas de mortalidade quando aplicadas às mesmas crianças. Para avaliar a relação entre cada uma das escalas específicas e as escalas de mortalidade foi utilizado o teste de correlação de Spearman.

A análise estatística foi efectuada utilizando o programa Stata versão 7.0 para Windows (Stata Corporation, College Station, TX). Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

Este trabalho teve o parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Santa Maria.

### Resultados

Entre 1 de Fevereiro de 2001 e 1 de Novembro de 2002 foram internadas na UCIP 35 crianças com o diagnóstico clínico de sepsis meningocócica. As características gerais desta população estão discriminadas na tabela I.

**Tabela I**  
Características das crianças com suspeita de sepsis meningocócica

Sexo	Masculino	22 (62,9)
	Feminino	13 (37,1)
Admissão	Emergência	35 (100)
	Electiva	0 (0,0)
Origem	Mesmo hospital	3 (8,6)
	Outro hospital	14 (40)
	Casa	18 (51,4)
Destino	Mesmo hospital	33 (94,3)
	Outro hospital	0 (0,0)
	Alta	0 (0,0)
	Falecido	2 (5,7)
Idade (anos)	P <sub>25</sub>	1
	P <sub>50</sub>	2,5
	P <sub>75</sub>	3,1
Internamento (dias)	P <sub>25</sub>	2
	P <sub>50</sub>	2
	P <sub>75</sub>	4

Resultados expressos em número absoluto (percentagem). P<sub>25</sub>-percentil 25; P<sub>50</sub>-percentil 50; P<sub>75</sub>-percentil 75

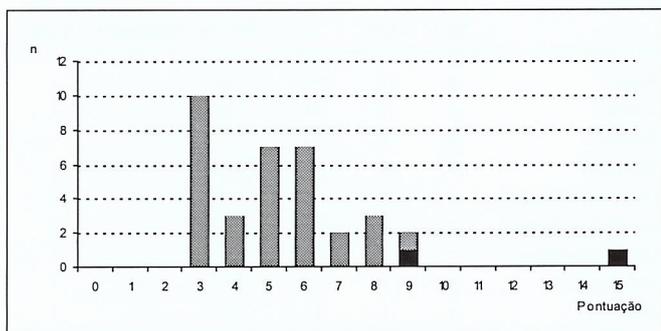
O isolamento de *Neisseria meningitidis* foi conseguido em 21 crianças (60% dos casos). O local de isolamento foi o sangue e/ou líquor conforme discriminado na tabela II. A punção lombar foi realizada em 21 doentes e a presença de meningite detectada em 14 crianças (66,7% dos casos pesquisados).

**Tabela II**  
Local de isolamento de *Neisseria meningitidis*

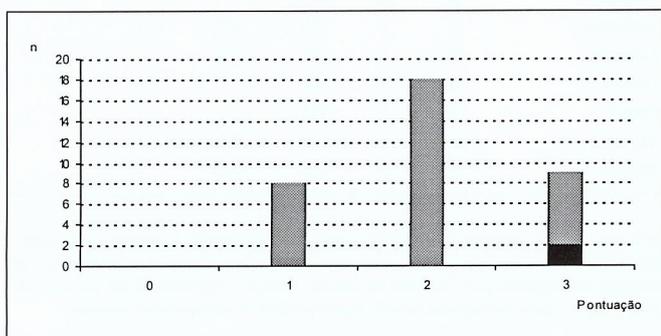
Sangue	12 (34,3)
Líquor	6 (17,1)
Sangue e líquor	3 (8,6)

Resultados expressos em número absoluto (percentagem).

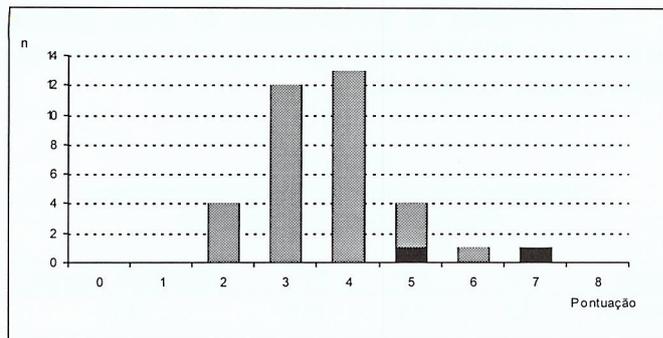
A aplicação das diferentes escalas de gravidade utilizadas na sepsis em crianças revelou os resultados expressos nas figuras 1 a 4.



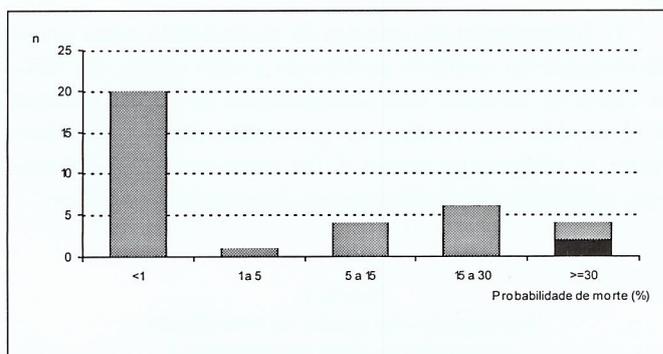
**Fig. 1** - Distribuição da gravidade da sepsis de acordo com a escala de Sinclair  
(a cheio estão representados os doentes falecidos. Limiar proposto pelos autores para definir maior probabilidade de morte: 8.)



**Fig. 2** - Distribuição da gravidade da sepsis de acordo com a escala de Algren  
(a cheio estão representados os doentes falecidos. Limiar proposto pelos autores para definir maior probabilidade de morte: 3.)



**Fig. 3** - Distribuição da gravidade da sepsis de acordo com a escala de Nurnberger  
(a cheio estão representados os doentes falecidos. Limiar proposto pelos autores para definir maior probabilidade de morte: 5.)



**Fig. 4** - Distribuição da gravidade da sepsis de acordo com a escala de Roterdão  
(a cheio estão representados os doentes falecidos)

O desempenho das diferentes escalas específicas, de acordo com os limiares de gravidade originais está discriminado na tabela III.

**Tabela III**  
Desempenho das escalas de gravidade específicas na suspeita de sepsis meningocócica

	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
Sinclair	100	88	33	100
Algren	100	79	22	100
Numberger	100	88	33	100
Roterdão	100	100	100	100

Resultados expressos em percentagem. Foram considerados os limiares propostos nas descrições originais: Sinclair: 8 pontos, Algren: 3 pontos, Nurnberger: 5 pontos. Para a escala de Roterdão foi considerado o limiar de 0,4 por dele resultar uma sensibilidade de 100% idêntica à conseguida pelas outras escalas.

As estimativas de probabilidade de morte geradas pelas escalas PRISM e PIM neste grupo de crianças estão discriminadas na tabela IV.

**Tabela IV**  
Estimativas de probabilidade de morte nas crianças com sépsis meningocócica (n=35)

Escala	P25	P50	P75	Mortalidade esperada
PRISM	2,2	5,3	12,9	4,7
PIM	1,1	2,0	5,6	2,5

PRISM- *Pediatric risk of mortality*; PIM- *Pediatric index of mortality*; P25-percentil 25; P50-percentil 50; P75-percentil 75. A mortalidade esperada corresponde à soma das estimativas de probabilidade de morte individuais.

O desempenho das escalas de mortalidade neste grupo de crianças foi avaliado atribuindo a cada escala um limiar capaz de fornecer uma sensibilidade de 100%, idêntica à observada nas escalas de gravidade específicas, conforme se observa na tabela V. De entre as escalas objectivas, a PIM é a que apresenta um desempenho superior.

**Tabela V**  
Desempenho das escalas de mortalidade na suspeita de sépsis meningocócica

	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
PRISM	100	79	22	100
PIM	100	94	50	100

Resultados expressos em percentagem. PRISM- *Pediatric risk of mortality*; PIM- *Pediatric index of mortality*; Foram considerados os limites de que resultaram uma sensibilidade de 100% idêntica à conseguida pelas escalas específicas (PRISM =0,13; PIM =0,16; Avaliação clínica =0,50).

Na comparação entre os valores das escalas com melhor desempenho (Roterdão e PIM) foi encontrado um coeficiente de correlação de 0,80 ( $r^2=0,64$   $p<0,001$ )

## Discussão

A suspeita de sépsis meningocócica continua a ser uma causa importante de internamento em cuidados intensivos pediátricos. A mortalidade associada a esta situação mantém-se alta, apesar do investimento colocado em estratégias e prevenção e o ensaio clínico de novas atitudes terapêuticas.<sup>3,5</sup>

A avaliação da gravidade da doença na apresentação é fundamental para orientar a admissão nas unidades de cuidados intensivos e eventual inclusão em ensaios clínicos sobre novas medidas terapêuticas.

As diferentes escalas de gravidade existentes foram desenvolvidas procurando identificar no quadro clínico e laboratorial da admissão os principais factores relacionados com a mortalidade. Desde a publicação da primeira escala de gravidade em 1966 por Stiehm e Damrosch<sup>31</sup> mais de 25 escalas foram publicadas com o objectivo de medir, no momento da admissão no serviço de urgência ou unidade de cuidados intensivos a gravidade do quadro clínico. Contudo, grande parte destas escalas foi desenvolvida a partir de estudos retrospectivos, baseados em populações pequenas e heterogéneas e a maioria não foi validada de forma prospectiva em populações independentes. Para além disso, os trabalhos publicados que procuraram fazer uma comparação objectiva entre diferentes escalas são muito distintos na sua natureza (retrospectiva, prospectiva ou mista), critérios de admissão (com ou sem necessidade de isolamento bacteriológico, com ou sem choque séptico), número de UCIP envolvidas ou dimensão da amostra (tabela VI).

**Tabela VI**  
Características de diferentes trabalhos sobre sépsis meningocócica em crianças

	Tipo	UCIP	n	MO (%)	Isolamento	Choque
Booy <sup>2</sup>	p	1	331	10	-	-
Kirsch <sup>6</sup>	r	1	44	15,9	+	-
Sinclair <sup>7</sup>	m	1	23		+	-
Thomson <sup>8</sup>	r	1	123	11,4	+	-
Castellanos-Ortega <sup>9</sup>	r	4	192	34	-	+
Castellanos-Ortega <sup>10</sup>	r	4	219	36	-	+
Castellanos-Ortega <sup>11</sup>	r	14	158	29	-	+
Nurnberger <sup>12</sup>	p	2	17	23,5	+	-
Shah <sup>13</sup>	r	1	15	33	+	+
Thomson <sup>14</sup>	p	6	152	8,6	+	-
Hachimi-Idrissi <sup>15</sup>	p	1	20	20	+	-
Derx <sup>16</sup>	m	1	125	20,8	+	-
Algren <sup>17</sup>	m	1	108	17	+	-
Kornelisse <sup>18</sup>	p	1	75	21	+	+
Mok <sup>21</sup>	r	1	35	34	+	-
Leclerc <sup>22</sup>	p	1	22	27	-	+
Thorburn <sup>23</sup>	p	2	186		+	-
vanBrakel <sup>24</sup>	r	1	53	29	+	-
Leteurre <sup>25</sup>	m	1	58	27,6	-	+
Leclerc <sup>26</sup>	p	1	22		-	+
Festa <sup>27</sup>	p	1	181	13	+	-
Thornburn <sup>28</sup>	p	1	123	8,9	-	-
Nadel <sup>29</sup>	p	1	98	64,3	+	-

UCIP-número de unidades de cuidados intensivos pediátricas envolvidas no estudo; MO-mortalidade observada; Isolamento -necessidade de isolamento bacteriológico de *Neisseria meningitidis* para inclusão no estudo; Choque - necessidade da presença de choque séptico para inclusão no estudo; p-prospectivo; r-retrospectivo; m-misto

A *Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score* (GMSPS), apresentada em 1987 por Sinclair<sup>7</sup> é actualmente a escala mais difundida e utilizada em cuida-

dos intensivos pediátricos.<sup>3,5,8-16</sup> Na sua primeira avaliação, numa população de 123 crianças com doença meningocócica, a escala mostrou ter uma sensibilidade de 100% e especificidade de 95,4%.<sup>8</sup> Em trabalhos posteriores a sensibilidade variou entre 50% e 100% e a especificidade entre 20% e 85%.<sup>12-15</sup> Estes valores parecem ser independentes da presença de choque ou da confirmação bacteriológica do agente causal. Nos trabalhos em que foi analisado o poder discriminativo pela construção de curvas ROC, a área sob a curva (AUC) mostrou-se sempre aceitável variando entre 0,76 e 0,93.<sup>9-11,16</sup>

As principais críticas levantadas a esta escala abordam dois aspectos principais: primeiro, a pontuação atribuída a cada variável foi determinada por consenso entre um grupo de especialistas, sem o recurso a uma avaliação objectiva. Segundo, inclui na sua avaliação alguns dados subjectivos, com destaque para a escala de coma, difícil de pontuar em doentes sedados e ventilados como tantas vezes acontece neste grupo de crianças.

Mais recentemente duas outras escalas foram descritas para utilização na sepsis meningocócica na idade pediátrica. As propostas de Algren<sup>17</sup> e Nurnberger<sup>12</sup> apresentam as vantagens de serem mais simples, com um menor número de variáveis, e mais objectivas, apoiando-se principalmente em dados obtidos a partir da monitorização hemodinâmica e laboratorial. Numa comparação prospectiva entre estas e a GMSPS num grupo de 20 crianças com doença meningocócica, todas revelaram uma sensibilidade de 100% com diferente especificidade com destaque para a escala de Algren.<sup>15</sup> Está ainda por demonstrar, numa população independente de crianças admitidas em cuidados intensivos por suspeita de sepsis meningocócica o desempenho relativo destas diferentes escalas de avaliação.

A escala de Roterdão foi a mais recentemente descrita e apresenta o aliciente de se basear unicamente em dados laboratoriais obtidos por rotina durante a admissão da criança na unidade de cuidados intensivos, afastando desta forma qualquer subjectividade. Para além disso a escala fornece os resultados em estimativa de probabilidade de morte o que torna a sua interpretação mais fácil por parte do clínico. No seu trabalho original, numa população de 75 crianças com choque séptico meningocócico<sup>18</sup> poucos dados são fornecidos sobre o seu desempenho, limitando-se os autores a referir um valor preditivo positivo de 71% e um valor preditivo negativo de 90%. Para além disso, a escala não foi ainda testada numa população independente nem em situações de suspeita de sepsis meningocócica mesmo na ausência de choque. Por fim, nenhum trabalho comparou ainda o desempenho desta escala com as escalas de utilização mais comum, nomeadamente a GMSPS.

O nosso trabalho representa assim a primeira avaliação prospectiva e simultânea destas diferentes escalas numa população independente. Os nossos resultados revelam

para todas as escalas uma sensibilidade de 100%, consistente com a sua preocupação em identificar todos os doentes potencialmente graves com necessidade de internamento em cuidados intensivos, o que está de acordo com os dados disponíveis na literatura. A especificidade foi variável mas com valores sempre aceitáveis variando entre 79% (Algren), 88% (GMSPS e Nurnberger) e 100% (Roterdão).

As escalas PRISM e PIM têm sido utilizadas para avaliar a gravidade da sepsis meningocócica em crianças. Também aqui as diferenças metodológicas entre os diferentes trabalhos e a escassa informação fornecida por alguns deles tornam muito difícil uma avaliação global dos resultados. De uma forma geral a escala PRISM mostra tendência para sobrestimar a mortalidade mostrando sistematicamente valores de SMR inferiores a 1.<sup>2,17,21,23,24,28,29</sup> A escala apresenta, contudo, um bom poder discriminativo como mostram os valores da área sob a curva ROC invariavelmente entre 0,80 e 0,96.<sup>9,10,21,24,25,27,28</sup>

A escala PIM parece, pelo contrário, subestimar a mortalidade à custa dos intervalos de mortalidade intermédia e alta onde a mortalidade observada é superior à mortalidade prevista pela escala.<sup>11</sup> O seu poder discriminativo parece ser bom com AUC entre 0,82 e 0,88.<sup>11,25,27</sup>

Apenas dois estudos compararam a aplicação de ambas as escalas de mortalidade numa mesma população de crianças com sepsis meningocócica. Numa população de 181 crianças com doença meningocócica as escalas mostraram um poder discriminativo idêntico com AUC = 0,88.<sup>27</sup> Num outro trabalho, abrangendo 58 crianças com choque séptico, a escala PRISM mostrou um desempenho superior (AUC de 0,96 e 0,83 para PRISM e PIM respectivamente,  $p < 0,01$ ).<sup>25</sup>

Poucos trabalhos avaliaram o comportamento das escalas de mortalidade relativamente às escalas de gravidade específicas. Na comparação entre os desempenhos da escala PRISM e GMSPS em 192 crianças com choque séptico ambas as escalas mostraram uma boa calibração e poder discriminativo (PRISM  $\chi^2_{(4)}=4,151$   $p=0,386$ , AUC=0,80; GMSPS  $\chi^2_{(4)}=2,878$   $p=0,580$ , AUC=0,82).<sup>9</sup> Os mesmos resultados foram encontrados num estudo semelhante envolvendo 219 crianças (AUC de 0,76 e 0,81 para GMSPS e PRISM respectivamente).<sup>10</sup> Num outro trabalho envolvendo 158 crianças admitidas por choque séptico, também a escala PIM mostrou um desempenho semelhante ao da GMSPS (AUC de 0,82 e 0,79 respectivamente,  $p=0,27$ ).<sup>11</sup>

No nosso trabalho procurámos avaliar, de forma prospectiva e numa mesma população de crianças internadas na unidade de cuidados intensivos de Pediatria com um quadro clínico de sepsis meningocócica, o desempenho das escalas de mortalidade geral relativamente às escalas de gravidade específicas.

Dado que as escalas específicas revelaram possuir uma sensibilidade de 100% determinámos, nas escalas de mortalidade, o limiar capaz de fornecer a mesma sensibilidade. Neste contexto, o desempenho da escala PRISM, com uma especificidade de 79% não se revelou superior ao de qualquer das escalas específicas confirmando-se a tendência desta escala para exagerar na estimativa de probabilidade de morte (mortalidade esperada mais de duas vezes superior à mortalidade observada). Pelo contrário, a escala PIM mostrou uma especificidade de 94%, apenas ultrapassada pela observada com a escala de Roterdão. Entre as escalas PIM e Roterdão encontramos um coeficiente de correlação de 0,80 ( $p < 0,001$ ). No confronto entre as escalas de mortalidade a PIM parece assim superior com a vantagem adicional de ser obtida logo na primeira hora após a admissão o que se pode revelar de enorme interesse na estratificação da gravidade durante a realização de ensaios clínicos.

Em conclusão, estes dados permitem afirmar que na avaliação da gravidade da criança com o diagnóstico clínico de sepsis meningocócica que apresenta uma gravidade que justifica o internamento em cuidados intensivos a escala de Roterdão é a que apresenta um desempenho superior. Aliado a este facto apresenta ainda a vantagem de uma grande simplicidade. A escala PIM apresenta igualmente um desempenho bom, próximo do observado com a escala de Roterdão. Estes dados necessitam, no entanto, de confirmação por estudos mais alargados.

### Agradecimentos

O autor agradece ao Prof. Doutor J. Gomes Pedro, Prof. Doutor A Gouveia de Oliveira e Dra. Manuela Correia a revisão crítica deste trabalho. Da mesma forma agradece à Dra Filipa Negreiro o cuidado posto na análise estatística dos resultados.

### Bibliografia

- Goh A: Sepsis and multiple organ dysfunction in children. *Crit Care Int* 2000; 3: 6-8
- Booy R, Habibi P, Nadel S, Munter C, Britto J, Morrison A *et al*: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved health care delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85: 386-90
- Levin M, Quint P, Goldstein B, Barton P, Bradley J, Shemie S *et al*: Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 961-7
- Jones D: Epidemiology of meningococcal disease in Europe and the USA. In: Cartwright K editor. *Meningococcal disease*. Chichester: *Wiley and Sons*, 1995: 147-57
- Derx B, Wittes J, McCloskey R: Randomized, Placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 1999; 28:770-7
- Kirsch E, Barton P, Kitchen L, Giroir B: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967-79
- Sinclair J, Skeoch C, Hallworth D: Prognosis of meningococcal septicemia. *Lancet* 1987;ii,38
- Thomson A, Sills J, Hart C: Validation of the Glasgow meningococcal septicemia prognostic score. A 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991;19:26-30
- Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodriguez M: Comparison of the performance of two general and three specific scoring systems for meningococcal septic shock in children. *Crit Care Med* 2000; 28: 2967-73
- Castellanos-Ortega A, Delgado M, Fuentes M, Sanchez P, Mar F, Aldamiz L *et al*: Comparison of six severity scoring systems in children with purpura and septic shock. *Crit Care Med (Suppl)*: 64
- Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodríguez M, Llorca J, Burón P, Bartolomé S, Rubio J *et al*: A new prognostic scoring system for meningococcal septic shock in children. Comparison with three other scoring systems. *Intensive Care Med* 2002; 28: 341-51
- Nurnberger W, Platonov A, Stannigel H, Beloborodov V, Michelman I, Kries R *et al*: Definition of a new score for severity of generalized *Neisseria meningitidis* infection. *Eur J Ped* 1995; 154: 896-900
- Shah A, Matthew J: Glasgow meningococcal septicemia prognostic score in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 1992; 20: 1495
- Thomson A, Marzouk O, Sills J, Hart T: Glasgow meningococcal septicemia prognostic score in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 1992; 20: 1495-6
- Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ramet J: Evaluation of scoring systems in acute meningococcaemia. *Eur J Emerg Med* 1988; 5: 225-30
- Derx H, Hoek J, Redekop W, Bijlmer R, Deventer S, Bossuyt P: Meningococcal disease: a comparison of eight severity scores in 125 children. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1433-41
- Algren J, Lal S, Cutliff S, Richman B: Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993; 21: 447-52
- Kornelisse R, Hazelzet J, Hop W, Spanjaard L, Suur M, Voort E, Groot R: Meningococcal septic shock in children: Clinical and laboratory features, outcome and development of a prognostic score. *Clin Inf Dis* 1997; 25: 640-6
- Pollack M, Ruttimann U, Getson P: Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-6
- Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K: Paediatric Index of Mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 1997; 23: 201-7
- Mok Q, Butt W: The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicemia. *Intensive Care Med* 1996; 22: 259-63
- Leclerc F, Cremer A, Martinot A, Leteurtre S, Fourier C, Hue V, Grandbastien B: Do we need specific severity scores to predict outcome of meningococcal septic shock in children? *Intensive Care Med* 1997; 23 (Suppl): 53
- Thorburn K, Selby A, Baines P: Outcome in meningococemia: a relationship between quantity and quality? *Crit Care Med* 2001; 29: 1094
- vanBrakel M, Vught A, Gemke R: Pediatric risk of mortality (PRISM) score in meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 232-6
- Leteurtre S, Leclerc F, Martinot A, Cremer R, Fourier C, Sadik A, Grandbastien B: Can generic scores (Pediatric risk of mortality and Pediatric index of mortality) replace specific scores in predicting the outcome of presumed meningococcal septic shock in children? *Crit Care Med* 2001; 29: 1239-46
- Leclerc F, Cremer R, Martinot A, Leteurtre S, Fourier C, Hue V *et al*: Do we need specific severity scores to predict outcome of meningococcal septic shock in children? *Crit Care Med (Suppl)*: 53
- Festa M, McDermott W, Britto J, Habibi P, Nadel P: Validation and

- comparison of PRISM and PIM scores in prediction of mortality from meningococcal disease. *Crit Care Med* (Suppl): 41
28. Thorburn K, Baines P, Thomson A, Hart C: Mortality in severe meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2001; 85: 382-5
29. Nadel S, Newport M, Booy R, Levin M: Variation in the Tumor Necrosis Factor alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 878-80
30. European Society of Intensive Care Medicine: The problem of sepsis. *Intensive Care Med* 1994; 20: 300-4
31. Stiehm E, Damrosh D: Factors in the prognosis of meningococcal. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. *J Pediatr* 1966; 68: 457-67