

B

A



N

C

E

V

I

D

E

V

N

I

# 1. Baničevi dnevi – Okužbe osrednjega živčevja

Strani

Od 1–110

- 1 ▶ Baničevim dnevom na pot – Srečko Koren
- 3 ▶ Epidemiologija okužb osrednjega živčevja v Sloveniji – Alenka Kraigher
- 7 ▶ Gnojni meningitis – povzročitelji in diagnostika – Manica Müller Premru, Mateja Pirš
- 17 ▶ Gnojni meningitis – klinika in zdravljenje – Milan Čižman
- 23 ▶ Serozni bakterijski meningitis – povzročitelji in diagnostika – Eva Ružić-Sabljić, Manca Žolnir-Dovč, Vladimir Kotnik, Tatjana Avšič-Županc, Darja Keše
- 33 ▶ Serozni bakterijski meningitis – klinika in zdravljenje – Matjaž Jereb
- 39 ▶ Bakterijski meningitis v zvezi s poškodbami in operativnimi posegi – Boštjan Matos, Manica Müller Premru, Mateja Pirš
- 45 ▶ Možganski absces – Petra Bogovič, Bojana Beović, Mitja Benedičič, Roman Bošnjak
- 53 ▶ Virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja – Mario Poljak, Katja Seme
- 61 ▶ Z vektorji preneseni virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja – Tatjana Avšič-Županc, Nataša Knap, Miša Korva, Stanka Lotrič-Furlan
- 67 ▶ Postinfekcijski encefalomielitis – Alenka Horvat Ledinek, Saša Šega Jazbec, Uroš Rot
- 73 ▶ Okužbe osrednjega živčevja pri imunske pomanjkljivosti – Primož Karner, Tadeja Matos, Mario Poljak
- 79 ▶ Okužbe osrednjega živčevja nejasne etiologije – Mateja Logar, Miroslav Petrovec
- 87 ▶ Diagnostika prionskih bolezni – Mara Popović
- 95 ▶ Meningitis in epiduralni absces po epiduralni anesteziji, povzročena z bakterijo MRSA domačega okolja (CA-MRSA) – Irena Grmek-Košnik, Tatjana Lejko Županc, Urška Dermota, Helena Ribič, Andreja Škafar
- 101 ▶ Primeri nevrocisticercoze v Sloveniji – Barbara Šoba, Jernej Logar
- 105 ▶ Primerjava dveh metod za dokaz intratekalne tvorbe borelijskih protitěles – Tjaša Cerar, Katarina Ogrinc, Franc Strle, Eva Ružić-Sabljić



## 1. Baničevi dnevi – Okužbe osrednjega živčevja

### Strani

Od 1–110

- 1 ▶ Baničevim dnevom na pot – Srečko Koren
- 3 ▶ Epidemiologija okužb osrednjega živčevja v Sloveniji – Alenka Kraigher
- 7 ▶ Gnojni meningitis – povzročitelji in diagnostika – Manica Müller Premru, Mateja Pirš
- 17 ▶ Gnojni meningitis – klinika in zdravljenje – Milan Čižman
- 23 ▶ Serozni bakterijski meningitis – povzročitelji in diagnostika – Eva Ružič-Sabljić, Manca Žolnir-Dovč, Vladimir Kotnik, Tatjana Avšič-Županc, Darja Keše
- 33 ▶ Serozni bakterijski meningitis – klinika in zdravljenje – Matjaž Jereb
- 39 ▶ Bakterijski meningitis in zvezi s poškodbami in operativnimi posegi – Boštjan Matos, Manica Müller Premru, Mateja Pirš
- 45 ▶ Možganski absces – Petra Bogovič, Bojana Beović, Mitja Benedičič, Roman Bošnjak
- 53 ▶ Virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja – Mario Poljak, Katja Seme
- 61 ▶ Z vektorji preneseni virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja – Tatjana Avšič-Županc, Nataša Knap, Miša Korva, Stanka Lotrič-Furlan
- 67 ▶ Postinfekcijski encefalomielitis – Alenka Horvat Ledinek, Saša Šega Jazbec, Uroš Rot
- 73 ▶ Okužbe osrednjega živčevja pri imunskeh pomanjkljivostih – Primož Karner, Tadeja Matos, Mario Poljak
- 79 ▶ Okužbe osrednjega živčevja nejasne etiologije – Mateja Logar, Miroslav Petrovec
- 87 ▶ Diagnostika prionskih bolezni – Mara Popović
- 95 ▶ Meningitis in epidurálni absces po epidurálni anesteziji, povzročena z bakterijo MRSA domačega okolja (CA-MRSA) – Irena Grmek-Košnik, Tatjana Lejko Županc, Urška Dermota, Helena Ribič, Andreja Škafar
- 101 ▶ Primeri nevrocisticerkoze v Sloveniji – Barbara Šoba, Jernej Logar
- 105 ▶ Primerjava dveh metod za dokaz intratekalne tvorbe borelijskih protiteles – Tjaša Cerar, Katarina Ogrinc, Franc Strle, Eva Ružič-Sabljić



## Baničevim dnevom na pot

Mikrobiologija je razmeroma nova znanstvena veda, saj se je lahko začela razvijati šele pred približno 350 leti, z izdelavo preprostega mikroskopa, ki je omogočil vpogled v »majhna živa bitja«, nedostopna opazovanju s prostim očesom. Še novejša je medicinska mikrobiologija, ki se je utemeljila pred nekaj več kot 100 leti na osnovi nedvoumnih spoznanj o vzročni povezanosti mikrobov z nalezljivimi boleznimi.

Razvoj slovenske medicinske mikrobiologije kot sodobne znanosti se je pričel leta 1945 z ustanovitvijo Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Najtesneje je povezan z delovanjem prvih treh predstojnikov Inštituta: profesorico Valentinčič Petrovičovo, profesorjem Baničem in profesorjem Likarjem. V obdobju njihovega vodenja je Inštitut postal osrednja in vodilna slovenska pedagoška, raziskovalna in strokovna ustanova na področju mikrobiologije in imunologije.

Najdlje, 22 let, je bil uspešen in spoštovan predstojnik Inštituta prof. dr. Stanko Banič, dr. med., ki je v tem času 15 let tudi vodil in usmerjal Katedro za mikrobiologijo. Njegova strokovna, raziskovalna in pedagoška življenjska pot pa je bila dejansko dolga celih 60 let.

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo se je zaposilil leta 1946, specialistični izpit iz mikrobiologije in parazitologije je opravil leta 1950 in doktorat znanosti leta 1970. Leta 1972 je bil izvoljen za rednega profesorja za predmet mikrobiologija.

Profesor Banič je sam ali s sodelavci napisal okrog 150 znanstvenih in strokovnih člankov, predvsem s področja bakteriologije, imunologije in mikrobne genetike. Izjemno ga je pritegnila laboratorijska diagnostika tuberkuloze, s katero se je podrobnejše seznanil med izpopolnjevanjem v Državnem serumskem inštitutu v Kopenhagnu. Njegova doktorska naloga z naslovom Izboljšanje bakteriološke diagnostike tuberkuloze z originalnim tekočim gojiščem je omogočila nov, občutljivejši in učinkovitejši način diagnostičnega dela. Izobraževal se je in raziskoval tudi na genetskem oddelku Inštituta Carnegie v Washingtonu.



Prof. dr. Stanko Banič, dr. med. (1913–2005)

Takrat je izpopolnil posebno replično tehniko za osamitev odpornih bakterijskih mutant. Znanstveno ga je posebej zanimalo mnogotero delovanje vitamina C, med drugim je, kot eden redkih slovenskih mikrobiologov, v prestižni reviji Nature objavil članek o varstvenem učinku vitamina C pri steklini.

Profesor Banič je bil dejaven pisec strokovnih knjig. Napisal je izvrsten, dolga leta med študenti stomatologije in medicine zelo priljubljen učbenik Repetitorij mikrobiologije za študente stomatologije. Mnogo let je vodil Terminološko komisijo Slovenskega mikrobiološkega društva, ki je izdala vsestransko uporabni interdisciplinarni Mikrobiološki slovar. Kot odličen, klasično izobražen poznavalec latinščine je objavil knjigo Latinški izreki in izrazi.

Za svoje delo je bil odlikovan z redom dela z zlatim vencem, s Kidričeve nagrado za življenjsko delo in s Plenčičevim priznanjem za delo na mikrobiološkem področju.

Tudi po upokojitvi je profesor Banič vsak dan, med tednom in ob vikendih, prihajal na Inštitut in vztrajno nadaljeval z raziskovalnim delom, v svoji sobi, polni plošč in epruvet z gojišči, bakterijami in antibiotiki, ter v hlevčku s poskusnimi živalmi. Še vedno so ga zanimali številni problemi sodobne medicine: odpor-

nost bakterij proti antibiotikom, razvoj tumorjev v poskusnih miših in usihanje imunskega odziva pri bolnikih z aidsom. Zadnji raziskovalni članek profesor Baniča je bil objavljen v ugledni mednarodni reviji leta 2005, le nekaj mesecev po njegovi smrti. Objava članka, ki je plod originalnega raziskovalnega dela pri 92 letih, vsekakor predstavlja izjemen dosežek v slovenskem in tudi svetovnem merilu.

Življenje in delo profesor Baniča ter njegove zasluge za utemeljitev in razvoj slovenske medicinske mikrobiologije in imunologije zaslužijo posebno priznanje in trajen spomin. Zato ne preseneča, da je bilo na skupščini Sekcije za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva 14. novembra 2008 soglasno sprejeto, da se redna letna dvodnevna strokovna srečanja Sekcije poimenujejo Baničevi dnevi. Prepri-

čani smo, da bodo Baničevi dnevi uspešno nadaljevali dosedanjo, že utečeno tradicijo vsakoletnih strokovnih srečanj slovenskih medicinskih mikrobiologov in imunologov.

Pričujoči zbornik predstavlja prispevke letošnjega strokovnega srečanja, 1. Baničevih dnevov z naslovom Okužbe osrednjega živčevja, s katerim nadaljujemo s pregledom okužb posameznih organov in organskih sistemov. Kot vedno smo k sodelovanju povabili vodilne slovenske strokovnjake mikrobiologe, infektologe in ob tem srečanju tudi nevrologe.

V imenu organizatorjev se zahvaljujem vsem avtorjem prispevkov, recenzentom in lektorjem ter urednikom in sodelavcem Medicinskih razgledov za tehnično izvedbo zbornika.

Prof. dr. Srečko Koren, dr. med.

Alenka Kraigher<sup>1</sup>

# Epidemiologija okužb osrednjega živčevja v Sloveniji

*Epidemiology of Central Nervous System Infections in Slovenia*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** meningitis, meningoencefalitis, epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni

Meningitis in meningoencefalitis povzročajo številne bakterije, virusi, glive in paraziti. Po Zakonu o nalezljivih boleznih je obvezna prijava po povzročiteljih. Epidemiološki podatki o nalezljivih boleznih in njihovih povzročiteljih se zbirajo na državnem Inštitutu za varovanje zdravja. Tриje najpomembnejši povzročitelji bakterijskih meningitisov so *Haemophilus influenzae* tip b, *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*. Meningokokna bolezen se pojavlja sporadično in v izbruhih. Manj pogosti bakterijski povzročitelji meningitisa, kot so črevesne bakterije, stafilocoki, listeria, se pogosteje pojavljajo pri ljudeh z imunsko pomanjkljivostjo ali kot posledica poškodbe glave. Pojavnost virusnih meningitisov in encefalitisov ni natančno poznana. Načini prenosa, viri okužbe in občutljivost gostitelja so zelo različni, pomembna je tudi geografska in sezonska komponenta. Spremljanje in ugotavljanje epidemioloških vzorcev bolezni je izjemnega pomena za oblikovanje ukrepov za varovanja zdravja prebivalstva. Treba pa bi bilo zagotoviti elektronsko poročanje z vseh nivojev zdravstvenega varstva in laboratorijskih. Tako bi omogočili pravočasno zaznavanje pojava oziroma kopiranja primerov ter ocenjevanje tveganja in oceno uspešnosti preventivnih ukrepov, zlasti cepljenja.

3

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** meningitis, meningoencephalitis, communicable diseases surveillance

Meningitis and meningoencephalitis are notifiable communicable diseases with multiple bacterial, viral, fungal and protozoal etiologies. The source of information on their reported incidence is the National Communicable Diseases database managed by the National Institute of Public Health of Slovenia. According to the Contagious Diseases Act, agents of meningitis and meningoencephalitis must be reported. The three most common agents of bacterial meningitis are *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. Meningococcal diseases occur sporadically and in clusters. Less common bacterial causes of meningitis such as enteric bacteria, staphylococci, and listeria, occur in persons with specific susceptibilities or as a consequence of head trauma. The incidence of viral meningitis and encephalitis is not known and varies with geographic location and time. The reservoirs, mode of transmission, and susceptibility of the population vary greatly. Continued monitoring of incidence rates is needed to determine and to assess the impact of the national strategy of prevention and control. Some improvements of the surveillance system are needed. In particular, renovation of the information system is needed to enable electronic reporting by general practitioners, hospitals and laboratories and to ensure early detection of clusters for risk assessment and evaluation of control measures, especially vaccination.

---

<sup>1</sup> Prim. doc. dr. Alenka Kraigher, dr. med., spec. epid., Center za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) povzročajo številne bakterije, virusi, glive in paraziti. Gre za različne klinične sindrome, kot so gnojni meningitis, akutni in kronični serozni meningitis, encefalitis oz. meningoencefalitis. Zakon o nalezljivih boleznih določa obvezno prijavo meningitisov in meningoencefalitisov po povzročiteljih. Natančnih podatkov o pojavnosti nimamo, saj je vzročno opredeljen le majhen delež virusnih okužb OŽ (1).

Virusni meningitis, za katerega je značilen nenaden pojav vročinske bolezni s simptomati vnetja možganskih ovojnici, je relativno pogost, a redko poteka s težko klinično sliko. Najpogosteje povzročitelji so enterovirusi, coxackievirusi skupine B in echovirusi; coxackievirusi skupine A, adenovirusi, virus herpesa simpleksa, virusi noric, ošpic, mumpsa in drugi pa povzročajo sporadične primere (2).

Pri nas so najbolj zanesljivi podatki o okužbah z invazivnimi bakterijami (pnevkokok, meningokok in hemofilus), saj poteka dosledna serotipizacija vseh izolatov na državnem nivoju. To je zelo pomembno zaradi pravocasne odločitve o morebitni zaščiti s cepivom. Pomembno je tudi zaradi primerjave serotipov, ki krožijo, s tistimi, ki so prisotni v cepivih. S tem zaznavamo spremembe v molekularni epidemiologiji omenjenih invazivnih bakterij in ocenjujemo pokritost sevov s cepivimi (3, 4).

Manj pogosti povzročitelji bakterijskega meningitisa, kot so črevesne bakterije, stafilocoki, listerija, se pojavljajo pri posebej dovezetnih osebah ali kot posledica možganskih poškodb. Med bakterijskimi povzročitelji seroznega meningitisa moramo pri nas prijaviti bolezni, ki jih povzročajo bakterijske vrste rodov *Mycobacterium*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Coxiella*, *Brucella* in *Chlamydia*. Trenutno drugih glivičnih in parazitskih povzročiteljev okužb OŽ, razen chinokoka, ni obvezno prijaviti. Zakon določa tudi obvezno prijavo bolezni, kot so klopni meningoencefaltitis, ošpice, mumps, otroška paraliza, steklina, aids, ki so posledica virusne okužbe OŽ.

Pomembni dejavniki za razširjenost okužb so letni čas, podnebne razmere, nadmorska višina, poraščenost z gozdom, izpostavljenost živalim, uživanje okužene hrane, prisotnost

rezervoarja okužbe oziroma njenega prenashalca. Že poznani povzročitelji predstavljajo večje tveganje zaradi naraščajoče odpornosti na antibiotike. Imunsko oslabljeni bolniki pa so v stalni nevarnosti zaradi oportunističnih okužb možganov.

## BAKTERIJSKI POVZROČITELJI OKUŽB OSREDNJEGLA ŽIVČEVJA

Gnojni meningitisi se pojavljajo sporadično, meningokokni meningitis pa se občasno pojavlja tudi v izbruhih, zlasti v podsaharski Afriki, pa tudi ponekod po Evropi. V obdobju med letoma 2004 in 2008 je bilo v Sloveniji prijavljenih med 44 in 63 primerov gnojnega meningitisa. V povprečju pri tretjini bolnikov povzročitelj ni bil ugotovljen, sicer pa gnojno vnetje možganske ovojnica največkrat povzročita bakteriji *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*. Pojavnost meningokokne bolezni je bila v obdobju med letoma 1993 in 1999 0,43/100.000 prebivalcev. Najvišja je bila pri otrocih (18,5/100.000) med enim mesecem in enim letom starosti. Smrtnost je bila 4,1%. Najpogosteje je bil ugotovljen meningokok skupine B (84,7%), nato skupine C (11,1%) (5). Zadnja leta je pojavnost podobna, s tem da je ugotovljena tudi skupina A ali W135 (4).

Najvišjo pojavnost imajo invazivne pnevmokokne okužbe. Pojavnost v obdobju med letoma 2004 in 2008 je bila med 7,4 in 7,8 na 100.000 prebivalcev. Pri odraslih so bili v letu 2008 najpogosteji serotipi 3, 14, 1, 4, 22F, 9V. Pri otrocih je bil najpogosteji serotip 14, nato pa 18C in 9V. Serotipi 1, 6B in 7F ter ostali tipi predstavljajo manjše deleže (6). Zaradi bakterijskega meningitisa, zlasti pnevmokoknega, vsako leto v Sloveniji tudi kdo umre. V obdobju med 2004 in 2008 je umrlo 5 bolnikov.

Bakterija *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) je bila do leta 2000 najpogosteji povzročitelj gnojnega meningitisa pri otrocih v starosti od enega meseca do dveh let. Po uvedbi rutinskega cepljenja proti Hib je pojavnost upadla in po letu 2001 ni več prijav meningitisa, povzročenega s Hib pri otrocih do petih let starosti.

V nekaj primerih je bil gnojni meningitis povzročen tudi z drugimi bakterijami (7). V obdobju med 2004 in 2008 je bilo prijavljenih 10 obolelih za listerijskim meningitism. Leta 2006 in 2008 je zaradi listerijskega meningitisa umrla po ena oseba (8).

## **VIRUSNI POVZROČITELJI OKUŽB OSREDNJEVJA ŽIVČEVJA**

Tako kot v drugih državah tudi pri nas letno število virusnih okužb OŽ presega število okužb povzročenih z bakterijami, glivami in paraziti skupaj (9). V obdobju med 1990 in 2008 je bilo poleg klopnega meningoencefalita prijavljenih tudi med 210 in 850 drugih virusnih okužb OŽ. Zabeležili smo meningitis po okužbi z enterovirusi, po prebolelih noricah in zostru ter po okužbi z virusom herpesa simpleksa. V precej primerih povzročitelj ni bil ugotovljen (6).

Največkrat je povzročitelj seroznega meninitisa oz. meningoencefalita virus klopnega meningoencefalita. Največja pojavnost okužbe je bila leta 1996, ko je bilo prijavljenih 406 obolelih (20,4/100.000). V letu 2008 je bilo prijavljenih 251 primerov klopnega meningoencefalita (12,4/100.000). V zadnjih letih se niti pojavnost niti endemska območje klopnega meningoencefalita nista bistveno spremenila.

Pojavnost sporadične oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni (sCJB) v Sloveniji je 1,8 prime-

ra na milijon prebivalcev na leto in je primerljiva s stanjem v razvitem svetu. Za ugotavljanje dejanske pojavnosti sCJB so ključnega pomena pravilna diagnostika, klasifikacija primerov ter prijava bolezni (10).

## **ZAKLJUČEK**

Državni sistem spremljanja in obvladovanja nalezljivih bolezni v Sloveniji žal zajame le del okužb OŽ in tako ne zadosti potrebam sistematičnega spremljanja teh bolezni, kot tudi ne omogoča zgodnjega odkrivanja oziroma zaznavanja posameznih primerov niti kopiranja. Zaradi tega niso dobro poznane epidemiološke značilnosti vseh okužb OŽ, ki bi bile potrebne za prepoznavanje pomena za javno zdravje in s tem za načrtovanje prednostnih preventivnih programov. Sistem epidemiološkega spremljanja, ki je pomembna osnova za oblikovanje programov obvladovanja, bi lahko, še zlasti z vidika popolnosti, občutljivosti in pravočasnosti, bistveno izboljšali, če bi vanj vključili tudi laboratorijsko spremljanje povzročiteljev ter spremljanje sindromov, če bi hkrati zagotovili elektronski pretok podatkov, vnesenih neposredno na vseh nivojih zdravstvenega varstva, in če bi vključili še epidemiološko obveščanje (*epidemic intelligence*) o dogodkih, ki pomenijo grožnjo zdravju prebivalstva iz dodatnih virov npr. urgentne ambulante, samoporočanje zbolelih itd. Posebno pomembno bi bilo omogočiti hiter pretok podatkov z uporabo svetovnega spletja.

## **LITERATURA**

1. Radšel-Medvešček A. Okužbe osrednjega živčevja. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 2009. p. 26–67.
2. Čižman M, Jažbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. Pediatr Infect Dis J 1993; 12(11): 903–7.
3. Paragi M, Kolman J, Kraigher A, et al. Possibility of application of new pneumococcal conjugate vaccines in children in Slovenia. Vaccine 2003; 21(32): 4708–14.
4. Čižman M, Paragi M, Jovan-Kuhar N, et al. Incidence of *Haemophilus influenzae* meningitis among children in Slovenia. J Chemother. 1995; 7 Suppl 4: S145–6.
5. Čižman M, Gubina M, Paragi M, et al. Meningococcal disease in Slovenia (1993–1999): serogroups and susceptibility to antibiotics. Slovenian Meningitis Study Group. Int J Antimicrob Agents 2001; 17(1): 27–31.
6. Paragi M. Bakterijski meningitis, Invazivne pneumokokne okužbe. In: Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji – letno poročilo 2008. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=798>
7. Paragi M. Bakterijski meningiti, Invazivne pneumokokne okužbe, Invazivne okužbe, povzročene z *N. meningitidis*, Invazivne okužbe, povzročene z *Hib*. In: Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji – letna poročila. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=798>

8. Epidemiološko spremeljanje naleznih bolezni v Sloveniji – letno poročilo 2008. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=798>
9. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. Semin Pediatr Infect Dis. 2003 Apr; 14(2): 72–82.
10. Popović M, Kraigher A, Stokin GB, et al. Navodila za obravnavo bolnika s Creutzfeldt-Jakobovo bolezni; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije 2009. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/javne\\_datoteke/datoteke/1136-Navodilac\\_zabranjava\\_cobilnikac\\_sc\\_Creutzfeldt-Jakobovo\\_bolezni.pdf](http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/1136-Navodilac_zabranjava_cobilnikac_sc_Creutzfeldt-Jakobovo_bolezni.pdf)

Manica Müller Premru<sup>1</sup>, Mateja Pirš<sup>2</sup>

# Gnojni meningitis – povzročitelji in diagnostika

*Acute Bacterial Meningitis – Etiology and Diagnostics*

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** gnojni meningitis, patogeneza, epidemiologija, mikrobiološka diagnostika

Gnojni meningitis je redka, vendar akutna, življenje ogrožajoča bakterijska okužba. Najpogostejši je pri otrocih do 4. leta in pri starostnikih. Največkrat ga povzročajo bakterije *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Haemophilus influenzae*, ki kolonizirajo nosno-žrelni prostor in lahko vdrejo v kri in možganske ovojnice. Pri novorojenčkih so pogoste povzročiteljice bakterije *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* in *Listeria monocytogenes*. Virulentni dejavniki teh bakterij so kapsula, zunanjí membranski proteini, encimi, vključno z IgA-proteazami, pri po Gramu negativnih bakterijah še lipooligosaharidi. Vse pogostejši je v bolnišnici pridobljeni gnojni meningitis, po poškodbah in nevrokirurških operacijah, ki pri odraslih bolnikih predstavlja kar 40% primerov. Povzročajo ga stafilocoki, enterobakterije in drugi aerobni po Gramu negativni bacili. Bolj ogroženi so imunsko oslabljeni bolniki. Za mikrobiološko diagnostiko je treba z lumbalno punkcijo aseptično odvzeti najmanj 1 ml likvorja in ga takoj prenesti v laboratorij pri sobni temperaturi. Poleg likvorja odvzamemo tudi hemokulture in druge ustrezne kužnine. Gramski razmaz nam da hitro orientacijo o povzročitelju, kultura je počasnejša, a bolj občutljiva in je pozitivna pri do 85 % bolnikov, ki še niso prejemali antibiotika. Omogoča nam tudi ustrezno identifikacijo povzročitelja in določitev njegove občutljivosti za antibiotike. Kot dopolnilna metoda se uveljavlja tudi dokazovanje povzročiteljev z verižno reakcijo s polimerazo. V štiriletnem obdobju, od leta 2005 do 2008, smo na Inštitutu za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani pri 20 bolnikih iz likvorja, odvzetega z lumbalno punkcijo, izolirali *S. pneumoniae*, pri 15 *N. meningitidis*, pri treh *H. influenzae*, pri petih *S. agalactiae*, pri štirih *L. monocytogenes*, pri šestih *S. aureus*, pri štirih *E. coli*, pri 13 druge aerobne po Gramu negativne bacile, pri štirih enterokoke, pogosto pa tudi koagulaza negativne stafilokoke, ki so lahko bili kontaminanti.

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** acute bacterial meningitis, pathogenesis, epidemiology, microbiological diagnostics

Acute bacterial meningitis is a rare, but acute, life-threatening bacterial infection. It is most frequent in children up to 4 years of age and in the elderly. The most common pathogens are *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*, which colonize the nasopharyngeal space and can invade blood and meningeal membranes. In neonates, bacterial meningitis is mostly caused by *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. Virulent factors of these bacteria include capsule, outer membrane proteins, enzymes, including IgA proteases, in gram-negative bacteria lipooligosaccharides. The incidence of nosocomial bacterial meningitis (such as that following trauma and neurosurgery)

<sup>1</sup> Prof. dr. Manica Müller Premru, dr. med., spec. klin. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Asist. Mateja Pirš, dr. med., spec. klin. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

is increasing, and represents 40% of cases in adults. It is caused by staphylococci, enterobacteria and other aerobic gram-negative bacilli. Immunocompromised patients are at an especially high risk. For bacteriological diagnostics, more than 1 ml of aseptically collected cerebrospinal fluid is required. The sample should be immediately transported to the laboratory. In addition, blood cultures and other samples should be obtained. Initial examination using Gram stain can provide rapid identification of the causative bacteria. Its culture is slower, but more sensitive and positive in 85% of patients who have not received prior antibiotic treatment. Bacterial culture is necessary for proper identification and determination of antimicrobial susceptibility. Detection of bacteria by polymerase-chain reaction is a promising method for rapid identification of the causative agent. During the four-year period, *S. pneumoniae* was isolated from CSF (obtained by lumbar puncture) at the Institute of Microbiology and Immunology of the Medical Faculty in twenty patients, *N. meningitidis* in fifteen, *H. influenzae* in three, *S. agalactiae* in five, *L. monocytogenes* in four, *S. aureus* in six, *E. coli* in four, other aerobic gram-negative bacilli in thirteen and enterococci in four patients. Coagulase-negative staphylococci were frequently isolated, but could have been contaminants.

## UVOD

Gnojni meningitis je bakterijsko gnojno vnetje možganskih ovojnici, ki poteka akutno in pri katerem je, če ga ne zdravimo pravočasno, smrtnost visoka in pogosto nastanejo zapleti. Najpogosteji je pri majhnih otrocih do 4. leta starosti in pri starostnikih. Največkrat ga povzročajo bakterije, ki kolonizirajo nosno-žrelni prostor. V bolnišnici pridobljeni gnojni meningitis se pojavlja v zvezi s poškodbami in z operacijami (1).

Meningitis delimo na gnojni in na serozni meningitis glede na izgled likvorja. Izraz gnojni meningitis se nanaša na število levkocitov v likvorju, ki je znatno povečano pri večini, ne pa pri vseh bakterijskih meningitisih. Hkrati je povišana koncentracija beljakovin in znižana koncentracija glukoze. Serozni meningitis povzročajo virusi in nekatere bakterije in glive ter paraziti. Število levkocitov in koncentracija beljakovin in glukoze so le malo povečani ali normalni. Bakterijski meningitis v nasprotju z virusnim direktno ne prizadene možganovine (2, 3).

V začetku 20. stoletja je bila smrtnost zaradi hemofilusi in pnevmokoki povzročenega meningitisa skoraj 100%, zaradi meningokoknega meningitisa pa 70%. Po letu 1930 so v zdravljenje uvedli sulfonamide, zato se je smrtnost zaradi meningokoknega meningitisa zmanjšala na 5–15%, zaradi hemofilusnega pa na 22%. Smrtnost pri pnevmokoknem

meningitusu je bila še vedno od 45 do 95%, dokler ga niso začeli zdraviti s penicilinom in se je zmanjšala na 20% (4).

V našem prispevku smo želeli prikazati patogenezo, epidemiologijo in mikrobiološko diagnostiko gnojnega meningitisa ter svoje rezultate.

## PATOGENEZA

Možgane obdajajo tri možganske ovojnice, dura, arahnoidea in pia. V subarahnoidnem prostoru kroži likvor, tekočina, ki nastaja v specializiranih sekretornih celicah v horioidnem pleksusu v 3. in 4. ventriklu in izstopa skozi foramna Luschka in Magendie. Likvor daje osrednjemu živčevju (OŽ) mehansko zaščito, prinaša esencialne metabolite in odstranjuje škodljive snovi. Nazaj v kri se resorbira skozi posebne strukture arahnoidee sagitalnega sinusa, ki jih imenujemo arahnoidne granulacije. Je s hranili bogato okolje, zato se mikroorganizmi, ki so sposobni preiti čez krvno-možgansko pregrado, lahko v njem uspešno razmnožujejo (2, 3).

Krvno-možganska pregrada, ki jo sestavljajo horioidni pleksus, arahnoidea in endotel kapilar, je pomemben obrambni mechanizem OŽ pred nastankom okužbe (2, 3). Kapilarje OŽ se razlikujejo od kapilar v drugih delih telesa. Tesne povezave med endotelnimi celičnimi kapilarji so slabo prepustne in ščitijo OŽ

pred mikroorganizmi in strupenimi snovmi. Ker so pri novorojenčkih in majhnih otrocih do 4. leta še slabo razvite, obenem pa ti tudi še nimajo zadostne količine protiteles, je pri njih meningitis pogosteji kot pri starejših (2, 3).

Bakterije se iz nosno-žrelnega prostora ob zmanjšani odpornosti sluznične pregrade razširijo v nosno-žrelna tkiva, od tod pa v krvni obtok. Mikroorganizmi lahko vstopijo v OŽ na različne načine:

- najpogosteje hematogeno (zato lahko bakterije razen v likvorju najdemo tudi v krvi),
- redkeje z neposrednim širjenjem iz okolnih tkiv (skozi anatomske defekte, ki jih povzročijo poškodbe, v povezavi z nevro-kirurškimi posegi, kongenitalnimi malformacijami) in neposredno vzdolž živcev (1).

Patogene bakterije *S. pneumoniae*, *H. influenzae* in *N. meningitidis* so se sposobne pritrdati na endotelij v kapilarah možganskih ovojnici z adhezini (pilusi, kapsula, lipoteihoična kislina) in okvariti pregrado. V subarahnoidni prostor lahko vstopijo tudi s fagociti ali pa v vakuolah endotelnih celic. Povzročijo vnetje in sproščanje citokinov, kar dodatno okvari pregrado, tako da lahko v likvor vstopijo neutrofilci, albumin in druge plazemske beljakovine. Zaradi nastalega vazogenega in cito-toksičnega edema je lahko odtok likvorja oviran. Imunski odziv na okužbo OŽS je upočasnjен, ker krvno-možganska pregrada preprečuje vstop protitelesom in komplementu. Za uspešno zdravljenje meningitisa moramo uporabiti antibiotike, ki prehajajo pregrado, v večjih odmerkih (2, 3).

## EPIDEMIOLOGIJA

Gnojni meningitis se pojavlja v vseh starostnih obdobjih, predvsem pa je bolezen otrok do 4. leta starosti in starostnikov. Nekatere bakterije lahko povzročijo meningitis v domačem okolju, druge le pri bolnikih, ki so imeli poškodbo ali pa operacijo OŽS. V različnih življenskih obdobjih se pojavljajo različni povzročitelji (tabela 1). Najpogosteji povzročiteljice gnojnega meningitisa v domačem okolju pri otrocih so bakterije *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Haemophilus influenzae*. V zadnjih 30 letih je prevladoval *H. influenzae* s 45 %, sledila sta *S. pneumoniae* z 18 % in *N. meningitidis* s 14 %. Po uvedbi

cepljenja proti *H. influenzae* tip b se je v ZDA in drugje incidensa gnojnega meningitisa zmanjšala, najpogosteji je postal *S. pneumoniae* s 47 %, sledi *N. meningitidis* s 25 % (4).

Pri novorojenčkih so najpogosteji povzročiteljice bakterije *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* in *Klebsiella pneumoniae*. Ta meningitis pogosto spremlja neonatalno sepso, ima visoko smrtnost in možnost zapletov. Pogosteji je pri novorojenčkih z nizko porodno težo, pri zapletenem porodu in pri okužbi matere v obpodrodnem obdobju (1).

Pri odraslih je incidensa bakterijskega meningitisa 4–6 primerov na 100.000 prebivalcev (5). Med doma pridobljenimi povzročitelji so najpogosteji bakterije *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* in *L. monocytogenes*. Bolnišnični meningitis je v študiji Duranda in sodelavcev predstavljal kar 40 % vseh primerov. Najpogosteji povzročiteljice po poškodbi so bakterije *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* in drugi aerobni po Gramu negativni bacili, *S. pneumoniae* itd., po operaciji pa poleg teh še *Staphylococcus epidermidis* in drugi koagulaza negativni stafilokoki (6). V Sloveniji je bilo v letu 2005 prijavljenih 63 primerov gnojnega meningitisa (od tega 18 *S. pneumoniae* in 17 *N. meningitidis*), v letu 2006 52 (13 *S. pneumoniae*, 11 *N. meningitidis*), v letu 2007 44 (6 *S. pneumoniae* in 23 *N. meningitidis*) in v letu 2008 60 primerov (10 *S. pneumoniae* in 25 *N. meningitidis*). V letu 2008 je bila stopnja obolenosti na 100.000 prebivalcev v starostni skupini manj kot 1 leto 45,9, v starostni skupini 1 do 4 leta 8,3, v višjih starostnih skupinah pa manj (7).

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo MF smo v letu 2005 na bakteriološko preiskavo prejeli 584 vzorcev likvorja bolnikov iz Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani in drugih bolnišnic, od tega je bilo z lumbalno punkcijo odvzetih 214 (21 pozitivnih), ostali pa z lumbalno drenažo. Številke so okvirne, ker na napotnicah pogosto ni bilo podatkov o načinu odvzema. Izolatov iz likvorjev, odvzetih z lumbalno drenažo, to je pri bolnikih, ki so imeli poškodbe ali operacijske posege, nismo prikazali, ker so bile pri njih pogosto izolirane bakterije, ki so lahko kontaminanti. V letu 2006 smo dobili 700 vzorcev, 255 odvzetih s punkcijo (21 pozitivnih).

Tabela 1. Povzročitelji gnojnega meningitisa glede na starost in poškodbo oz. operacijo.

Starost	Najpogosteje osamljene bakterije
Novorojenčki in dojenčki < 1 mesec	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
< 23 mesecev	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
2–50 let	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
> 50 let	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobni po Gramu negativni bacili
po poškodi, nevrokirurških posegih	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , aerobni po Gramu negativni bacilli, <i>S. pneumoniae</i>

V letu 2007 smo dobili 885 vzorcev, 292 odvzetih s punkcijo (24 pozitivnih), v letu 2008 pa 614 vzorcev likvorja, 243 odvzetih s punkcijo (23 pozitivnih). V tem obdobju smo najpogosteje, pri 20 bolnikih, izolirali *S. pneumoniae*, sledi *N. meningitidis*, pri 15 bolnikih, *H. influenzae* pa pri treh bolnikih. *S. agalactiae* smo izolirali iz likvorja pri 5 bolnikih, *L. monocytogenes* pri 4 bolnikih. *E. coli* in druge enterobakterije smo izolirali pri 4 bolnikih, *S. aureus* pri 6, aerobne po Gramu negativne bacile pri 13 bolnikih in enterokoke pri 4 bolnikih (tabela 2). Te bakterije najdemo predvsem pri bolnišničnih meningitisih, po raznih operacijskih posegih. Pogosto smo izolirali tudi koagulaza negativne stafilokoke, korinebakterije, propionibakterije in viridans streptokoke, o katerih smo lečečega zdravnika opozorili, v prikazu pa jih nismo upoštevali, ker ob tem, da nismo imeli na voljo kliničnih podatkov, ne moremo presoditi, ali so bili povzročitelji ali kontaminanti.

## ZNAČILNOSTI NAJPOGOSTEJŠIH POVZROČITELJEV GNOJNEGA MENINGITISA

### ***Neisseria meningitidis***

Bakterija je aeroben, negibljiv po Gramu negativen diplokok s kapsulo. Za rast potrebuje 5–10 % koncentracijo CO<sub>2</sub> in obogatena gojišča, npr. čokoladni agar (ČA). Človek je edini gostitelj. Pri klicenoscib bakterija naseljuje nosno-žrelni prostor. Okužbe se pojavljajo predvsem pozimi in spomladi (8).

Virulenco meningokokov določajo kapsularni polisaharid, zunanjí membranski protein (OMP) in lipoooligosaharid. Strukturne razlike v kapsularnem polisaharidu določajo serološko skupino, razlike v proteinih zunanjí membrane serotip in podtip in razlike v lipooligosaharidu imunotip.

Kapsula bakterijo ščiti pred izsušitvijo, ji omogoča širjenje med ljudmi, pritrjanje na epitel nosno-žrelnega prostora, prepreči fago-

Tabela 2. Število bolnikov, pri katerih smo v letih 2005 do 2008 na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo MF UL izolirali bakterije iz likvorja, odvetega z lumbalno punkcijo.

Bakterije*	Leto 2005	Leto 2006	Leto 2007	Leto 2008	Skupaj
<i>S. pneumoniae</i>	8	2	4	6	20
<i>N. meningitidis</i>	5	2	5	3	15
<i>H. influenzae</i>	1	1	—	1	3
<i>S. agalactiae</i>	1	2	1	1	5
<i>L. monocytogenes</i>	—	1	3	—	4
<i>E. coli</i> in druge enterobakterije	—	2	2	—	4
<i>S. aureus</i>	—	4	—	2	6
Aerobni G-bacili	4	2	3	4	13
Enterokoki	1	2	1	—	4

\* koagulaza negativni stafilokoki, korinebakterije, propionibakterije in viridans streptokoki niso upoštevani

citozo, opsonizacijo in s komplementom posredovano baktericidno ubijanje. Poznamo 13 seroloških skupin. Izražanje kapsule *in vivo* se lahko spreminja, kar je pomembno za virulenco bakterije (9). Možen je tudi preklop kapsule, npr. iz serološke skupine B v serološko skupino C in obratno, kar je posledica transformacije in horizontalne izmenjave DNA kapsularnega operona. Našli so seve istega genotipa, ki so spadali v različne serološke skupine (8, 9).

Med OMP štejemo piluse, porine in proteine Opa. Pilusi so dolgi več kot 1000 nm. Omogočajo začetno adherenco na gostiteljeve celice, poleg tega pa gibanje skozi mukus in preko epitelnih celic. Porin porB je glavni porin zunanje membrane, ki omogoča bakterijam preživetje v epitelnih celicah, manj pomemben je porA. PorA in proteini Opa in Opc sodelujejo pri adherenci. Opa so pri serološki skupini B zelo podobni antigenom lastnih celic, zato jih imunske celice ne spoznajo. Tudi endotoksin ali lipooligosaharid je pomemben pri adherenci in kolonizaciji. Ključen pa je za aktivacijo imunskega reakcija. Ugotovili so, da se sprošča tudi iz živih bakterij iz veziklov zunanje membrane, t. i. mehurčkov. IgA-proteaza razgraje sluznični IgA in skupaj s porB omogoča preživetje bakterij v epitelnih celicah. Sodelujejo tudi specifični dejavniki za prizemanje železa iz gostiteljevega hemoglobina, lakoferina in transferina (8). Za virulenco bakterije so pomembni tudi hitro podvojevanje, fazna in antigenska variacija, molekularna mimikrija in možno izločanje toksinov (9).

Incidenca okužb z meningokoki je v razvitih državah 1/100.000 prebivalcev, v okoljih, kjer potekajo epidemski, npr. v podsaharski Afriki, pa tudi do 1000/100.000 (8, 9). Večino okužb povzročijo izolati iz šestih seroloških skupin, in sicer A, B, C, X, Y in W135. Največ jih je pri majhnih otrocih, ki še nimajo zadostne količine protiteles. Serološka skupina A povzroča največjo incidento bolezni. V podsaharski Afriki, imenovani tudi afriški meningitični pas, v zadnjem času pa tudi na Kitajskem in v Rusiji, potekajo epidemije na 5 do 10 let. Ti sevi imajo veliko zmožnost širjenja. Tudi serološka skupina C povzroča epidemije in lokalne izbruhe, prisotna je po celi svetu, pogosta je pri mladih odraslih.

Serološka skupina B, ki predstavlja 68 % primerov v Evropi, pri nas pa celo 84,7 %, se ne širi tako hitro, lahko pa dalj časa ostane v populaciji (8–10). V zadnjem desetletju poročajo tudi o porastu okužb z meningokoki seroloških skupin Y, X in W135 (9).

Za naselitev meningokov je potreben tesen stik z izločki iz dihal ali s slino. Naselitev je lahko prehodna ali pa nastane kolonizacija ali invazivna okužba. Ko meningokoki prodrejo sluz zgornjih dihal in se pritrđijo na nemigetalčne epitelne celice dihal, okvarijo epitelno celico in se razmnožijo do mikrokolonij. Nato neposredno vdrejo v epitelne celice ali pa jih te fagocitirajo. Iz celic prodrejo v submukozo, od tam pa v kri (8). Klicenoštvo povzroča zaščitni imunski odziv. *N. meningitidis* kolonizira 8–25 % zdravih odraslih (odvisno od starosti, neposrednega osebrega stika, druženja v množici, kajenja) v trajanju dnevov do mesecev; ob tem je večina sevov hepatogenih (8, 9). Klicenoštvo in okužbo pospešuje okvara dihalnega epitela zaradi drugih okužb, kajenja, suhega zraka, izsušitve sluznice dihal in poškodb. Pogostejsa je tudi pri osebah z okvaro komplementnega sistema (8). Pri tesnih stikih z bolnikom z meningokokno okužbo je tveganje za okužbo 100-krat večje (9). Meningitis ali bakteriemija nastane v 1 do 2 tednih po okužbi. Meningitis je najpogostejsa klinična oblika (pri 70 % bolnikov). Ti bolniki imajo nizko koncentracijo meningokokov ( $< 10^3/\text{ml}$ ) in endotoksina ( $< 3 \text{ EU}/\text{ml}$ ) v krvi in visoko v likvorju (9). Ostali primeri potekajo kot meningokokna bakteriemija, ki je lahko akutna, prehodna ali kronična. Najhujši potek ima akutna meningokokcemijska, ki poteka z znaki sepse z meningitism ali brez. Pri tej imajo bolniki visoko koncentracijo bakterij ( $10^5$ – $10^8/\text{ml}$ ) in endotoksina ( $10^1$  do  $10^3 \text{ EU}/\text{ml}$ ) v krvi, kar privede do šoka in znotrajilne koagulacije brez znakov meningitisa, smrtnost je 40 %. Do 77 % bolnikov z meningokokno okužbo ima hemoragičen izpuščaj.

Pri *N. meningitidis* lahko nastane odpornost proti penicilinu, mehanizem odpornosti so spremembe na genih za penicilin vezoge beljakovine, drugi mehanizem je izločanje betalaktamaze. Po podatkih Paragi in sodelavcev je pri nas že 30 % invazivnih meningokov nizko ali visoko odpornih proti penicilinu,

proti cefotaksimu pa so odporni posamezni izolati (11).

### ***Streptococcus pneumoniae***

Bakterija je aeroben, negibljiv po Gramu pozitiven diplokok suličaste oblike s kapsulo (91 različnih serotipov). Za rast potrebuje zvišano koncentracijo CO<sub>2</sub> in obogatena gojišča. Kapsula je poglavitni virulentni dejavnik in ščiti bakterijo pred fagocitozo in opsonizacijo ter omejuje dostop protitelesom do drugih površinskih sestavin. Sevi, ki imajo kapsulo, vežejo manj komplementa kot sevi brez nje. Poleg tega pa je vezani komplement manj dostopen in zmanjšuje zmožnost receptorjev na fagocitih, da bi se vezali na komplement. Protitelesa proti kapsuli so zaščitna, ker omogočajo odlaganje komplementa na bakterijsko površino, kjer postane dostopen za receptorje na fagocitih. Pri različnih serotipih so količina vezanega komplementa, mesto njegove vezave in njegova dostopnost odvisni prav od strukture kapsule, zato je tudi virulensa odvisna od serotipa (12). Poleg kapsule ima bakterija še toksin pneumolizin, ki je citolizin in aktivira komplement, in številne encime: nevraminidazo, hialuronidazo, superoksid dismutazo in avtolizin. Na celični površini ima holin vezičko beljakovino CbpA (pomembna za adherenco na celice pljučnega epitelja), pnevmokokni površinski protein PspA in površinski adhezin PsaA. Ima tudi številne regulacijske dejavnike (13).

Najpogosteje so okužbe dihal, kot so pljučnica, vnetje srednjega ušesa in vnetje obnosnih votlin. Pojavljajo se pri majhnih otrocih, pri starih ljudeh in pri imunsko oslabljenih. Pri klicenoscih (30–60% ljudi) pa *S. pneumoniae* naseljuje nosno-žrelni prostor. Tudi pri kolonizaciji je pomembna kapsula. Invazivne okužbe, sepsa in meningitis lahko povzročijo samo sevi s kapsulo, predvsem serotipi 1, 3, 6, 7, 14, 18, 19, 21 in 22 (12, 13). Tudi pri nas so najpogostejši serotipi pri invazivnih okužbah 1, 14, 19, in 23 (7). Bakteriemija je lahko primarna (15%) ali sekundarna, najpogosteje (70% bolnikov) v sklopu pljučnic. 8% bolnikov z bakteriemijo razvije meningoitis. Meningitis lahko nastane tudi z neposrednim širjenjem bakterij iz srednjega ušesa, bradavičnika, obnosnih votlin ali po poškodbi (1).

Cepivo ne zaščiti proti vsem serotipom in ni dovolj imunogeno pri otrocih, mlajših od dveh let, in pri odraslih, starejših od 60 let. pride lahko tudi do preklopa kapsule (13). Pnevmoniki so razvili odpornost proti beta-laktamskim antibiotikom (mehanizem odpornosti so spremembe na genih za penicilin vezičko beljakovine) in odpornost proti makrolidom. Tako je bilo pri nas leta 2007 nizko ali visoko odpornih proti penicilinu 17% invazivnih izolatov *S. pneumoniae* (14). Penicilin ni primeren za zdravljenje meningoitisa, povzročenega z visoko in tudi z nizko odpornimi izolati *S. pneumoniae* (15). Proti cefalosporinom je bilo leta 2007 nizko ali visoko odpornih več kot 4% likvorskih izolatov *S. pneumoniae* (11). Delež odpornih izolatov je bil večji pri otrocih kot pri odraslih. Bolj odporni so bili izolati serotipov 14, 9V in 23F (11).

### ***Haemophilus influenzae***

Bakterija je aeroben, negibljiv po Gramu negativen pleomorfen bacil s kapsulo (6 serotipov, od a do f). Za rast potrebuje zvišano koncentracijo CO<sub>2</sub> in s faktorjem X in V obogatena gojišča. Invazivne okužbe povzroča serotip b (kapsula iz ribitol fosfata). Poleg kapsule so pomembni virulentni dejavniki fimbrije, nevraminidaza, lipooligosaharid in IgA-proteaza (1).

### ***Streptococcus agalactiae***

Je betahemolitični streptokok skupine B in je najpogostejši (več kot 50%) povzročitelj meningoitisa pri novorojenčkih. Bakterijo so izolirali iz vaginalnih in rektalnih kužnin pri 15–35% asimptomatskih nosečnic. Tveganje za prenos na novorojenčka narašča s količino mikroorganizmov, ki kolonizirajo nosečnico. Način poroda ne vpliva na prenos. Ugotovili so tudi horizontalni prenos preko rok osebja. Pri odraslih povzroča *S. agalactiae* okužbe predvsem pri imunsko oslabljenih bolnikih (1).

### ***Listeria monocytogenes***

Je fakultativno anaeroben po Gramu pozitiven bacil. Bakterija je zelo razširjena v naravi, najdemo jo v vodi, v zemljii in kot del mikrobiene flore številnih sesalcev. Človek se največkrat okuži s kontaminirano hrano (surova zelenjava, mleko, sir in meso). Drugi načini

prenosa so preko posteljice ali skozi okužen porodni kanal, opisana je tudi navzkrižna okužba na neonatalnih oddelkih ali v jaslih. Najbolj izpostavljene so imunsko oslabljene osebe (dojenčki, mlajši od 1 meseca, starejši od 60 let, alkoholiki, rakavi bolniki, bolniki po presaditvi organov in tisti, ki se zdravijo s kortikosteroidi). Okužba je pogosta tudi pri HIV-bolnikih (1).

### **Aerobni po Gramu negativni bacili**

*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. postajajo vedno pomembnejši povzročitelji gnojnega meningitisa pri odraslih. Največkrat jih izoliramo pri bolnikih v bolnišnici, po poškodbi glave ali nevrokirurških posegih, pri imunsko oslabljenih bolnikih in pri bolnikih s sepsis po Gramu negativnimi bakterijami (1).

### **Stafilocoki**

Najpogosteje povzročajo meningitis pri bolnikih po nevrokirurški operaciji, poškodbi glave in pri tistih, ki imajo likvorske obvode. Med bolj ogroženimi so slatkorni bolniki, alkoholiki, intravenski uživalci drog ter bolniki s kronično ledvično odpovedjo na hemodializi (1).

## **MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA**

### **Odvzem in transport kužnin**

V likvorju je običajno malo bakterij, zato je treba za preiskavo v sterilno 10 ml konično stekleničko z navojem z lumbalno punkcijo aseptično odvzeti vsaj 1 ml likvorja. Občutljivost laboratorijskih metod, to je sposobnost, da odkrijemo povzročitelja meningitisa, je namreč odvisna od količine prejetega likvorja. Če je likvorja malo in je naročenih veliko preiskav, je treba navesti, katere so najnujnejše. Razen epruvete za mikrobiološke preiskave odvzamemo likvor še za biokemične preiskave in za določitev števila celic. Likvor odvzamemo pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Tako, najbolje v 15 minutah, ga prenesemo v laboratorij pri temperaturi od 25 do 37 °C. Če ne upoštevamo navedenih transportnih pogojev, bakterije propadejo. Odvzem in transport v gojiščih za hemokulture ni potreben,

razen v primeru, ko pričakujemo trajanje transporta več kot 24 ur. V hladilniku (pri 4–8 °C) ali v zamrzovalnik (pri -20 °C) lahko shranimo likvor le za preiskave na virusi. Pri sumu na gnojni meningitis odvzamemo tudi hemokulture, bris žrela, postržke morebitnih kožnih eflorescenc in druge vzorce (16–19). Ponovni pregled likvorja je smiseln le pri bolnikih, ki se jim stanje ne izboljša po 48 urah antibiotičnega zdravljenja.

### **Postopki v laboratoriju**

V laboratoriju ocenimo makroskopski izgled likvorja (bister, moten ali krvav). Če je likvorja manj kot 1 ml, ga vorteksiramo. Če ga je več kot 1 ml, ga centrifugiramo. Pri gnojnem meningitisu je likvor običajno moten, povečano je število levkocitov (1000–5000/µl, z več kot 60–80 % prevlado nevtrofilcev), koncentracija beljakovin je povišana nad 0,45 g/l, koncentracija glukoze je znižana pod 2,5 mmol/l ozioroma je razmerje med koncentracijo glukoze v likvorju in serumu manj kot 0,4 (5, 17–19).

Za dokazovanje povzročiteljev seroznega bakterijskega meningitisa so potrebne posebne preiskave in posebna gojišča, zato je potrebno na napotnici označiti, na katere povzročitelje se sumi (17–19).

Gramski razmaz: s pipetiranjem 1–2 kapljic likvorja oz. njegovega sedimenta na sterilna ali z alkoholom razkužena objektna stekelca naredimo dva razmaza, ki ju fiksiramo in obarvamo, enega po Gramu in drugega z akridin oranžnim. Rezultat gramskega razmaza (prisotnost bakterij, vnetnih celic in eritrocitov, morfologijo bakterij in barvanje po Gramu iz pozitivnega likvorja) takoj sporočimo na oddelek. Občutljivost gramskega razmaza je od 60 do 95 %, specifičnost več kot 97 %. Pozitiven izvid je odvisen od števila bakterij v likvorju in od vrste povzročitelja. Pri  $\leq 10^3$  CFU/ml likvorja je rezultat pozitiven v 25 %, medtem ko je pri  $\geq 10^5$  CFU/ml pozitivnih več kot 97 % razmazov. Preiskava je najbolj občutljiva, kadar je povzročitelj *S. pneumoniae* (90 %), sledijo *H. influenzae* (86 %), *N. meningitidis* (75 %) in po Gramu negativni bacili (50 %), občutljivost za *L. monocytogenes* pa je manj kot 50 % (1).

Kultura: za osamitev povzročiteljev gnoenga meningitisa likvor cepimo v komori za sterilno delo v tioglikolatni bujon, na krvni

agar s stafilokokno črto in na čokoladni agar. Gojiča inkubiramo v termostatu z zvišano koncentracijo (5–10 %) CO<sub>2</sub>. Priporočena inkubacija za večino povzročiteljev gnojnega meningitisa je 3 dni (17–19). Občutljivost kulture je približno 85 % pri bolnikih, ki še niso prejemali antibiotika, pri ostalih pa manj. Podatki o rasti kulture in o neposredni občutljivosti so na voljo po 24 urah. Iz likvorja identificiramo vse mikroorganizme do vrste, razen, kadar nas lečeci zdravnik opozori, da gre verjetno za kontaminante.

Dokaz bakterijskih antigenov: teste za dokaz bakterijskega antiga v vzorcu likvorja uporabljamo predvsem pri bolnikih s sumom na bakterijski meningitis, ki so že prejeli antibiotik in imajo negativen izvid barvanja po Gramu. Na voljo so antigenski testi proizvajalcev Bactigen, Directogen in Wellcogen. Z lateks aglutinacijskim testom lahko dokazujemo antigene bakterij *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b, *S. agalactiae* in *E. coli* K1. Občutljivost testov je nizka (17–19).

Verižna reakcija s polimerazo (PCR): dokazovanje in identifikacija bakterij z molekularnimi metodami predstavlja obetavno diagnostično metodo za opredeljevanje povzročiteljev bakterijskih okužb OŽ. Molekularne metode za detekcijo bakterij v likvorju so pomembne za dokazovanje okužb pri bolnikih, kjer bakterij ne dokažemo z neposrednim gramskim razmazom ali s kulturo, še posebej pa pri bolnikih, ki so pred odvzemom kužnin že prejemali antibiotike. Smernice Infectious Diseases Society of America (IDSA) za zdravljenje bakterijskega meningitisa iz leta 2004 prav tako omenjajo PCR kot dopolnilno metodo, zlasti v primeru negativnega gramskega razmaza pri bolniku s klinično diagnozo gnojnega meningitisa (20).

Zaenkrat še ni poenotene metodologije ali uradnih priporočil oziroma smernic glede uporabe molekularne diagnostike likvorja. Za hitro diagnostiko bakterijskih okužb OŽ je primeren specifični PCR za glavne povzročitelje gnojnega meningitisa. Specifični PCR se izvaja z uporabo visoko specifičnih začetnikov (primerjev) za izbrane povzročitelje. Objavljene so številne študije, največkrat dokazujejo povzročitelje, kot so *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* s *H. influenzae* ali brez, pa tudi *L. monocytogenes* in *S. agalactiae* (21, 22). V belgijski

študiji, kjer so primerjali občutljivost PCR v realnem času (RT PCR) za *N. meningitidis* in *S. pneumoniae* z barvanjem po Gramu in kulturo likvorja poročajo o 87 % občutljivosti RT PCR za *N. meningitidis* in 100 % občutljivost za *S. pneumoniae* (23). V vseh primerih gre za nestandardizirane metode, poleg tega pa za posamezne bakterije uporabljajo različne primerje. Tako se na primer za dokaz prisotnosti DNA *S. pneumoniae* večinoma dokazuje prisotnost gena za pneumolizin (ply) ali gena, ki kodira avtolizin (lytA); za *N. meningitidis* pa predvsem prisotnost genov za proteine v zunanjih membrani (nspA, crtA, porA), lahko pa tudi gen za 16S rRNA (21, 24, 25). Prednost specifičnega PCR je hitrost dokazovanja specifičnega povzročitelja (2 do 3 ure po prejemu vzorca v laboratoriju), kar prispeva k boljši obravnavi bolnika. Pomembna pomanjkljivost specifičnega PCR je dejstvo, da dokazujemo samo prisotnost DNA posameznih izbranih povzročiteljev, ki sicer predstavljajo najpogosteje povzročitelje gnojnega meningitisa, pridobljenega v domačem okolju.

Z drugo metodo, pri kateri pomnožujemo konzervativni del gena za 16S podenoto ribosomalne RNA (t. i. broad-range PCR) in izvedemo analizo sekvence, lahko identificiramo večino bakterijskih vrst, vendar je ta metoda relativno počasna, odvisno od metode sekveniranja. Tako sicer identificiramo večino vrst, vendar s tovrstno preiskavo zajamemo tudi kontaminante. Dodatna pomanjkljivost te metode je nenazadnje višja cena preiskave (26, 27).

## ZAKLJUČEK

Bakterija *S. pneumoniae* je tudi pri nas najpogosteje povzročiteljica gnojnega meningitisa v domačem okolju, sledita *N. meningitidis* in *H. influenzae*. To bakterijo od leta 1999, ko je bilo uvedeno cepljenje, izoliramo vse redkeje. Pri novorojenčkih še vedno, ampak redko, izoliramo *S. agalactiae* in *L. monocytogenes*. Stafilocoki, *E. coli* in druge enterobakterije, aerobni po Gramu negativni bacili ter enterokokti v glavnem povzročajo meningitis v bolnišnici (po poškodbah in nevrokirurških operacijah). S specifičnim PCR ne bi dokazali vseh povzročiteljev, zato menimo, da bi pri-

šlo pri bolnišničnih bolnikih, kadar povzročitelja ne izoliramo, v poštev pomnoževanje konzervativnega dela gena za 16S podenoto ribosomske RNA z *broad-range* PCR. Pravilnemu odvzemenu likvorja je treba posvetiti več

pozornosti, da se izognemo kontaminacijam. V primerih, ko izoliramo bakterije, ki bi lahko bile kontaminanti, je treba rezultate razložiti skupaj s klinikom.

## LITERATURA

- Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1083–132.
- Anon. Meningitis and other infections of the central nervous system. In: Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, eds. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 12th ed. St. Louis: Mosby; 2007. p. 822–31.
- Anon. Infections of the central nervous system. In: Struthers JK, Westran RP, eds. Clinical bacteriology. Washington: ASM press; 2003. p. 115–28.
- Swartz MN. Bacterial meningitis—a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351 (18): 1826–8.
- Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 44–53.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328 (1): 21–8.
- Kraigher A, Sočan M, Paragi M, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2007. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2008: 19–22.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1378–88.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007; 369 (9580): 2196–210.
- Čižman M, Gubina M, Paragi M, et al. Meningococcal disease in Slovenia (1993–1999): serogroups and susceptibility to antibiotics. *Internat J Antimicrob Agents* 2001; 17 (1): 27–31.
- Paragi M, Kastrin T, Čižman M, et al. Epidemiologija invazivnih pnevmokoknih in meningokoknih okužb v Sloveniji 2004–2007. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2008: zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2008: p. 43–55.
- Yother J. Integration of capsular polysaccharide biosynthesis with metabolic and virulence pathways in *Streptococcus pneumoniae*. In: Brogden KA, Minion FC, Cornick N, eds. Virulence mechanisms of bacterial pathogens. 4th ed. Washington: ASM Press; 2007. p. 51–66.
- Mitchell TJ. Virulence factors and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Res. Microbiol* 2000; 151 (6): 413–9.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS. 2008. Dosegljivo na: <http://www.earss.rivm.nl/>
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; M100-S18.
- Fuglsang-Damgaard D, Pedersen G, Schönheyder HC. Positive blood cultures and diagnosis of bacterial meningitis in cases with negative culture of cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (3): 229–33.
- Daly J, Seskin KC, Pezzlo M. Processing and interpretation of cerebrospinal fluid. In: Isenberg HD, ed. Clinical microbiology procedures handbook Vol 1. Washington: American Society for Microbiology; 1992. p. 1.9.1–1.10.1.
- Miller JM. Body fluid specimens. In: Miller JM, ed. A guide to specimen management in clinical microbiology. Washington: American Society for Microbiology; 1996: p. 85–6.
- Thomson RB. Specimen collection, transport and processing: bacteriology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2007: p. 291–333.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. IDSA Guidelines. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (9): 1267–84.
- Deutch S, Moller JK, Ostergaard L. Combined assay for two-hour identification of *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* and concomitant detection of 16S ribosomal DNA in cerebrospinal fluid by real-time PCR. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (8): 607–14.
- Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother* 2009 15 (2): 92–8.
- Van Gastel E, Bruynseels P, Verstrepen W, et al. Evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pneumococcal and meningococcal meningitis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26 (9): 651–3.

24. Bryant PA, Li HY, Zaia A, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (7): 2919–25.
25. Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (12): 1093–8.
26. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, et al. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (1): 40–5.
27. Navodila za odvzem vzorcev za mikrobiološke preiskave. 2009. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/stroka/index.php?id=navodila/>

Milan Čižman<sup>1</sup>

# Gnojni meningitis – klinika in zdravljenje

*Purulent Meningitis – Clinical Findings and Treatment*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** bakterija meningitis, antibiotično zdravljenje, deksametazon

Gnojni meningitis je akutno zdravstveno stanje, ki zahteva takojšno prepoznavo in zdravljenje. Klinična slika gnojnega meningitisa je odvisna od starosti bolnika in trajanja bolezni. Pri novorojencih so klinični znaki malo specifični. Pri starejših otrocih je vročina najpogosteji simptom, ki se ji pri dojenčkih pridruži razdražljivost in motnje zavesti in pri šolskih otrocih glavobol in otrplost tilnika. Pri odraslih so glavobol, otrplost tilnika, vročina in motnje zavesti najpogosteji znaki bolezni. Zdravljenje gnojnega meningitisa vključuje antibiotično zdravljenje, ki je izkustveno ali usmerjeno ter podporno in simptomatsko. V prispevku je prikazano izkustveno in usmerjeno protimikrobnlo zdravljenje in mesto deksametazona v zdravljenju gnojnega meningitisa pri otrocih in odraslih.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** bacterial meningitis, antibiotic therapy, dexamethasone

Purulent meningitis is a medical urgency requiring prompt diagnosis and therapy. The clinical picture depends on the patient's age and duration of the illness. In neonates, the clinical picture is unspecific. Fever is the most common symptom, often accompanied by other signs and symptoms; in infants by irritability and an altered level of consciousness, and in school children by headache and neck stiffness. In adults, fever, headache, neck stiffness and an altered mental state are the most common signs and symptoms. The therapy for purulent meningitis includes antibiotics, supportive and symptomatic therapy. Empiric and documented antibiotic therapy and the use of dexamethason in the therapy of purulent meningitis in children and adults is presented.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Milan Čižman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Gnojni meningitis je akutno vnetje možganskih ovojnici, ki ga povzročajo bakterije. O gnojnjem meningitisu govorimo, če je povzročitelj iz vrste piogenih bakterij, ki lahko povzročajo gnojenje (1). Vzroki doma pridobljenega bakterijskega meningitisa so se zelo spremenili po uvedbi rutinskega cepljenja proti okužbam z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) in rutinske rabe konjugiranega 7-valentnega cepiva proti bakteriji *Streptococcus pneumoniae* (2, 3). Incidenca doma pridobljenega bakterijskega meningitisa pri odraslih je v razvitih državah 2–6 na 100.000 prebivalcev, v državah v razvoju in pri otrocih je višja (4, 5). 80% meningitisov povzročata bakteriji *S. pneumoniae* in *Neisseria meningitidis* tako pri odraslih kot pri otrocih (6, 7). Etiologija je odvisna od starosti bolnika in od osnovnih bolezni.

## KLINIČNA SLIKA

Zgodnja prepoznavanje bolezni in zgodnje antibiotično zdravljenje sta ključnega pomena za nadaljnji potek bakterijskega meningitisa in usodo bolnika. Klinična slika je odvisna od starosti bolnika in trajanja bolezni. Pri novo-rojencu so klinični znaki malo specifični. Najpogostejši znaki so zvišana temperatura, zaspanost, zavračanje hrane, bruhanje, krči, razdražljivost, znaki dihalne stiske, zlatenica in driska. Specifična znaka, kot sta napeta mečava (28%) in otrplost tilnika (15%), sta redkeje prisotna (8). Pri starejših otrocih je vročina najpogostejši znak bolezni (9). Val-

mari in sodelavci so v raziskavi ugotovili, da je imelo vročino 94 % bolnikov (9).

Ostali simptomi in znaki so bili različno prisotni glede na starost otroka (tabela 1).

Simptomi vnetja dihal so bili pri dojenčkih in predšolskih otrocih prisotni skoraj pri tretjini otrok. Iz omenjene raziskave izhaja, da mora zdravnik pomisliti na meningitis pri otroku, ki ima vročino in je razdražljiv ali zaspan, ima znake okužbe dihal in nima specifičnih meningitičnih simptomov. Gnojni meningitis poteka na tri načine, najpogostejši je zahrbtni začetek, kjer ima otrok najprej nespecifične simptome, ki napredujejo v dveh do petih dneh, ko se postavi diagnoza meningitisa, sledi bolj hiter potek, kjer se simptomi in znaki meningitisa razvijejo v toku enega ali dveh dni, in fulminantni potek, kjer se hitro pojavi klinično poslabšanje z razvojem šoka (10).

Nedavna raziskava otrok z invazivno meningokokno bolezni v Angliji je pokazala, da so prvih 4 do 6 ur simptomi bolezni nespecifični: glavobol, fotofobija, vročina, bruhanje, otrplost tilnika, hitro dihanje, zaspanost, pogosto hude bolečine v okončinah, tako da otrok težko hodi ali stoji, bledica, modrica okrog ustnic in mrzle okončine ob visoki vročini (11). Motnja zavesti se razvije običajno 13–22 ur po začetku in takrat se pojavi tudi klasični simptomi meningitisa, kot so glavobol, otrplost tilnika, fotofobija. Izpuščaj pogosto (60 do  $\geq 80\%$ ) spremlja meningokokni meningitis. Izpuščaj je večinoma petehialen, v do 15 % pa makulopapulozen (11). Krči se pojavi v 20–30 % v prvih dveh dneh ali kasneje.

Tabela 1. Začetni simptomi in znaki bakterijskega meningitisa glede na starost n=110 (9).

Simptomi/znaki	Pogostnost po starosti %				
	1–5 mes	6–11 mes	1–4 let	5–14 let	Vsi
Vročina >38,5 °C	85	96	97	92	94
Bruhanje	38	50	82	83	70
Motnje zavesti	62	79	67	50	70
Glavobol			15	92	
Krči	0	33	11	8	13
Razdražljivost	85	38	34	17	39
Pete hije	0	8	13	33	12*
Otrplost tilnika	31	54	77	83	67
Resp. simptomi	23	13	33	8	25

\* meningokok n=28

Simptomi pri odraslih so podobni kot pri šolskih otrocih. V nedavno objavljeni raziskavi na Nizozemskem so ugotovili glavobol v 87%, otrplost tilnika v 83%, vročino v 77% in motnje zavesti (Glasgow skala < 14) v 69% (6). Samo 44 % bolnikov z meningitisom je imelo klasični trias kot vročino, otrplost tilnika in motnje zavesti. Vsaj dva od štirih omenjenih znakov sta bila prisotna pri 99 % bolnikov. Klasični trias je bil bolj pogosto prisoten pri bolnikih s pnevmokoknim meningitisom kot pri bolnikih z meningokoknim (58 % vs. 27%). Izpuščaj so ugotovili pri 26 % bolnikov (176/683). Najpogostejši povzročitelj je bila bakterija *N. meningitidis* 63 % (162/258), sledijo bakterije *S. pneumoniae* v 2 % (8/369), *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus* skupine B v dveh primerih in bakteriji *H. influenzae* ter *Listeria monocytogenes* v enem primeru. V 89 % je bil izpuščaj petehiaelen. Bolniki, ki imajo v bolnišnici pridobljeni meningitis, imajo drugačen začetek bolezni, manj pogosto motnjo zavesti (6). Znake meningitisa lahko spremljajo še žariščni nevrološki znaki, ataksija in prizadetost sluha in druge okužbe, kot so cellulitis, septični artritis, pljučnica, vnetje srednjega ušesa in obnosnih votlin ter vnetje poklopca. Skupine bolnikov z bakterijskim meningitisom, ki so brez klasičnih znakov za meningitis, so ostareli in nevtropenični bolniki. Velja pravilo, da v kolikor ima bolnik vročino in motnjo zavesti ali sum na meningitis, ne iščimo druge diagnoze, dokler ne izključimo bakterijskega meningitisa.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bakterijskega meningitisa vključuje antibiotično zdravljenje, ki je sprva izkustveno, nato usmerjeno ter podporno in simptomatsko. Antibiotično izkustveno zdrav-

ljenje je odvisno od starosti bolnika in od osnovne bolezni. Pri novorojenčih cefalosporinom 3. generacije vedno priključimo ampicilin, ki deluje na *L. monocytogenes* in enteroroke, na katere ne delujejo cefalosporini 3. generacije. Enako začetno zdravljenje kot pri novorojenčih priporočamo tudi pri odraslih nad 60 let. Pri večjih otrocih in odraslih do 60 let lahko začnemo zdravljenje samo z enim antibiotikom (tabela 2). Z antibiotičnim zdravljenjem moramo začeti v 30 minutah po sprejemu v bolnišnico (12).

Cilj antibiotičnega zdravljenja je čimprejšnja sterilizacija likvorja. Pri otrocih z akutnim bakterijskim meningitisom jo dosežemo pri okužbi z meningokoki v dveh in s pnevmokoki v štirih urah (5). Vedno izberemo baktericidni antibiotik z dobrim prodiranjem skozi krvno-likvorsko pregrado, kjer naj bi dosegel v likvorju koncentracijo, ki je 10–20-krat višja od minimalne baktericidne koncentracije. Meningitisa, ki ga povzroča bakterija *S. pneumoniae* s srednjo ali visoko odpornostjo na penicilin in cefalosporine 3. generacije, ne moremo zdraviti s cefalosporini 3. generacije, ker ne dosežemo baktericidnih koncentracij v likvorskem prostoru. Pnevmoniki, ki so odporni proti penicilinu in cefalosporinu 3. generacije, so občutljivi na vankomicin. Rifampicin je prav tako visoko učinkovit proti večini pnevmokokov, ki so odporni na penicilin, vendar ga zaradi hitrega razvoja odpornosti ne moremo uporabljati samega, zato ga vedno kombiniramo z vankomicinom. V Sloveniji smo do sedaj priporočali za otroke, starejše od treh mesecev, in odrasle do starosti 60 let zdravljenje samo z enim antibiotikom, in sicer s cefotaksimom ali ceftriaxonom (13). V priporočilih smo dodali, da pri sumu na okužbo s pnevmokoki,

Tabela 2. Izkustveno zdravljenje gnojnega meningitisa pri bolnikih brez osnovnih bolezni\*.

Starost	Verjetni povzročitelji	Antibiotik
Novorojenček 0–28 dni in odrasli > 60 let	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	cefotaksim + ampicilin ( $\pm$ aminoglikozid)
Dojenčki 1–3 mesecev	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Hib	cefotaksim ali ceftriaxon + ampicilin ( $\pm$ vankomicin**)
Dojenčki > 3 mesecev + otroci in odrasli do 60 let	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Hib	cefotaksim ali ceftriaxon ( $\pm$ vankomicin**)

\* bolnike z osnovnimi boleznimi zdravimo glede na pogoste povzročitelje in njihovo občutljivost

\*\* v državah, kjer se pojavljajo pnevmokoki, odporni na cefalosporine 3. generacije

Tabela 3. Usmerjeno zdravljenje gnojnega meningitisa.

Povzročitelj	Antibiotiki
B-streptokoki	penicilin G / ampicilin ± gentamicin
Koliformne bakterije	cefotaksim/ceftriaxon ± gentamicin
<i>L. monocytogenes</i>	ampicilin ± aminoglikozid
<i>N. meningitidis</i>	penicilin ali cefotaksim/ceftriaxon
<i>S. pneumoniae</i>	penicilin ali cefotaksim/ceftriaxon, vankomicin ± rifampicin
<i>Hib</i>	ampicilin, cefotaksim/ceftriaxon
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidim/meropenem/cefepim ± gentamicin

ki so slabše občutljivi na cefalosporine 3. generacije, dodamo vankomicin. Priporočila so temeljila na osnovi prevalenčne raziskave pnevmokov v obdobju 2002–2005 v Sloveniji, kjer nismo izolirali pnevmokov, odpornih na cefalosporine 3. generacije (14). V državah, kjer pogosteje izolirajo pnevmokoke, odporne proti cefalosporinom 3. generacije, priporočajo za izkustveno zdravljenje otrok nad tremi meseci in odraslih do 60 let kombinacijo cefotaksima ali ceftriaksona z vankomicinom (5). V poskusih na živalih z meningitisom so ugotovili, da je kombinacija vankomicina in ceftriaksona sinergistična proti pnevmokokom, ki so odporni na penicilin in cefalosporine. Usmerjeno antibiočno zdravljenje je prikazano v tabeli 3.

Priporočila o trajanju antibiotičnega zdravljenja še vedno niso enotna. Trajanje je odvisno od izolirane bakterije in starosti bolnika. Najpogosteje priporočajo 5- do 7-dnevno zdravljenje pri meningokoknem meningitisu, 7 do 10 dni (odrasli 7–14 dni) pri meningitisu, ki ga povzroča *H. influenzae*, če poteka brez zapletov. Za meningitis, ki ga povzroča *S. pneumoniae*, naj traja zdravljenje 10 do 14 dni. Daljše je zdravljenje pri meningitisu novorjenčkov. Tako priporočajo zdravljenje menigitisa, ki ga povzroča *S. agalactiae*, 10–14 dni oziroma 21 dni ali 14 dni po sterilizaciji likvorja, če ga povzročajo gramnegativne bakterije. Za odrasle priporočajo 21–28 dni za meningitis, ki ga povzročajo gramnegativne bakterije in *Pseudomonas aeruginosa* ter 21 dni, če ga povzroča *L. monocytogenes*. Bakterijski meningitis brez dokazane etiologije naj bi zdravili 10–14 dni (5).

## Deksametazon

S poskusui na živalih so ugotovili, da nastanejo okvare pri meningitisu zaradi neposrednega delovanja mikroorganizmov in neposrednega odgovora organizma. Obstaja odnos med višino in trajanjem zvišanih citokinov in okvaro možganov. Deksametazon zmanjša možganski edem, zniža znotrajlobanjski tlak in zmanjša vnetje možganov. Ugotovili so tudi, da prepreči okvaro notranjega ušesa, ki jo povzroči endotoksin. Dodatek deksametazona priporočajo za otroke pri meningitisih, ki jih povzroča Hib. Pri dojenčkih in otrocih, starejših od šest tednov, s pnevmokoknim meningitisom deksametazon prav tako pride v poštev in ga priporoča veliko avtorjev. Treba je tehtati koristi in možna tveganja. V praksi priporočamo, da vsak otrok z gnojnim meningitisom prejema pred ali istočasno z antibiotikom deksametazon v odmerku 0,6–0,8 mg/kg na dan in v dveh ali treh odmerkih dva dni (13). V kolikor v direktnem razmazu likvorja ugotovimo meningokoke, nekateri avtorji priporočajo, da ukinemo deksametazon, drugi pa, da podaljšamo dajanje deksametazona kot pri meningitisu, ki ga povzročata *H. influenzae* ali *S. pneumoniae*. Pri odraslih priporočajo nekateri avtorji začetek deksametazona pri vseh neimunosuprimiranih bolnikih z gnojnim meningitisom ne glede na etiologijo, čeprav so dokazi, da je učinkovit le pri meningitisu, ki ga povzročata pnevmokok in Hib (14). Odmerek deksametazona je 10 mg vsakih 6 ur štiri dni.

## **Simptomatsko in podporno zdravljenje**

Ostalo zdravljenje vključuje protišokovno zdravljenje, zdravljenje zvišanega intrakranial-

nega pritiska, terapijo povečanega izločanja antiidiuretskega hormona, zdravljenje oziroma profilakso krčev, umetno ventilacijo in zdravljenje zapletov. Veliko bolnikov se zdravi v intenzivni enoti.

## **LITERATURA**

1. Bedjanič M. Infekcijske bolezni. 4. izdaja. Ljubljana: Univerzitetna založba; 1970.
2. Swartz MN. Bacterial meningitis – a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351 (18): 1826–8.
3. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009; 360 (3): 244–56.
4. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community – acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 44–53.
5. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15 (7): 649–59.
6. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351 (18): 1849–59.
7. Dubos F, de la Rocque F, Levy C, et al. Sensitivity of bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 2008; 152 (3): 378–82.
8. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious disease of the fetus and the newborn infant. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1990. p. 601–56.
9. Valmari P, Peltola H, Ruuskanen O, et al. Childhood bacterial meningitis: initial symptoms and signs related to age, and reasons for consulting a physician. *Eur J Pediatr* 1987; 146 (5): 515–8.
10. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Acute bacterial meningitis, beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2008. p. 284–90.
11. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367 (9508): 397–403.
12. Isaacs D. Meningitis and central nervous system infections. In: Isaacs D. Evidence – based pediatric infectious diseases. BMJ Books, Blackwell Publishing 2007; 132–55.
13. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobnia zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2007.
14. Paragi M, Kastrin T, Kolman J, et al. Spremljanje občutljivosti invazivnih izolatov bakterije *Streptococcus pneumoniae* za antibiotike v Sloveniji. V: Gubina M, ed. Mikrobi in antibiotiki 2006, zbornik predavanj. Med Razgl. 2006; 45 Suppl 2: 29–37.
15. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol* 2009; 16 (6): 662–73.



Eva Ružič-Sabljić<sup>1</sup>, Manca Žolnir-Dovč<sup>2</sup>, Vladimir Kotnik<sup>3</sup>, Tatjana Avšič-Županc<sup>4</sup>, Darja Keše<sup>5</sup>

## Serozni bakterijski meningitis – povzročitelji in diagnostika

*Aseptic Bacterial Meningitis – Etiology and Diagnostics*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** serozni meningitis, povzročitelji, bakterije, diagnoza

Serozni meningitis povzročajo različne bakterije, kot so *Borrelia burgdorferi* sensu lato, leptospire, *Treponema pallidum*, mikobakterije, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, rikettsije, *Coxiella burnetii*, brucele, *Francisella tularensis* in aktinomicete. Omenjeni povzročitelji so na kratko predstavljeni v prispevku. Predstavljene so tudi mikrobiološke metode za dokazovanje okužbe, ki temeljijo bodisi na izolaciji povzročitelja, dokazovanju njegove DNA ali določanju imunskega odziva (specifičnih protiteles IgM, IgG in/ali IgA). Pri mikrobiološki diagnostiki smo poudarili posebnosti, ki so značilne za dokazovanje okužbe s posameznim povzročiteljem.

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** *meningitis serosa, causative agents, bacteria, diagnosis*

Various bacteria, such as *Borrelia burgdorferi* sensu lato, leptospira, *Treponema pallidum*, mycobacteria, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, rickettsiae, *Coxiella burnetii*, brucella, *Francisella tularensis* and actinomycetes can cause aseptic meningitis in humans. The main characteristics of these bacteria are described in the following paper with an emphasis on the microbiological diagnosis of the infection. Microbiological methods such as cultivation, detection of bacterial genome and detection of specific antibodies (IgM, IgG and/or IgA) are described regarding the specificity of the etiological agent.

<sup>1</sup> Prof. dr. Eva Ružič-Sabljić, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Dr. Manca Žolnir-Dovč, univ. dipl. biol., Klinični oddelki za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, Golnik 36, Golnik.

<sup>3</sup> Prof. dr. Vladimir Kotnik, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>4</sup> Akad. prof. dr. Tatjana Avšič-Županc, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>5</sup> Doc. dr. Darja Keše, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Serozni meningitis je negnojno vnetje možganskih ovojnici. Povzročilo ga lahko mnoge bakterije. Virulentni dejavniki določene bakterije so v veliki meri odgovorni za to, ali se bo razvil serozni ali gnojni meningitis. Pristop k diagnostiki seroznega meningitisa je enak pristopu pri spoznavi gnojnega meningitisa. V veliko pomoč so anamneza in epidemiološki podatki, ki nas pogosto usmerijo k specifičnemu povzročitelju. To je pomembno s praktičnega vidika, saj so bakterije, ki povzročajo serozni meningitis, mnogokrat zelo zahtevne za kultivacijo in potrebujejo za svojo rast in razmnoževanje obogatena in prilagojena gojišča. Če se želimo izogniti zahtevni in dolgotrajni kultivaciji, lahko za dokaz etiologije okužbe živčeveja izvedemo verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), s katero dokažemo specifično bakterijsko DNA. Vendar tudi takrat potrebujemo za racionalno delo podatek o domnevem povzročitelju. Med razpoložljivimi mikrobiološkimi metodami za dokaz seroznega meningitisa lahko uporabimo serološke tehnike. Te so iz vidika izvedljivosti najprimernejše, saj so relativno hitre in enostavne. Za kvalitetno ovrednotenje rezultatov seroloških metod je treba dobro poznati antigenske značilnosti povzročiteljev in dinamiko tvorbe specifičnih protiteles, ki nastanejo ob okužbi (1). V prispevku bomo na kratko predstavili povzročitelje seroznega meningitisa in pristope k mikrobiološki spoznavi njihove vloge pri seroznem meningitisu.

## POVZROČITELJI SEROZNEGA MENINGITISA IN MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA

### ***Borrelia burgdorferi sensu lato***

Borelije so zelo gibljive, anaerobne spirohe-te, ki kažejo antigensko heterogenost. Rezervoar predstavljajo mnoge divje in domače živali, med katerimi jo prenašajo trdi, ščitasti klopi (npr. *Ixodes* spp.). Klopi prenesejo borelije tudi na človeka. Borelijska okužba predstavlja najpogostejo zoonozo severne poloble, katere povzročitelja prenašajo klopi (2). Več borelijskih vrst je patogenih za človeka (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu

strico in *B. spielmanii*). Za razliko od ZDA, kjer je *B. burgdorferi* sensu strico edina za človeka patogena borelija, v Evropi (in Sloveniji) povzročajo nevroboreliozo vse naštete borelije, razen *B. spielmanii*. Raznolikost borelij in njihov patogeni potencial poudarja dejstvo, da je *B. garinii* med borelijami daleč najpogostejsja povzročiteljica nevroborelioze (2).

Borelije rastejo v obogatenem, kompleksnem tekočem gojišču (modificirano Kelly-Pattenkoferjevo, MKP in Barbour-Stoerner-Kellyjevo, BSK-II). Zaželeno je, da vzorec, iz katerega želimo osamiti borelije, ustrezen izberemo (likvor, kri, koža), nacepimo v gojišče čim prej (npr. likvor že ob lumbalni punkciji) in v zadostni količini (npr. 2 mL likvorja). Generacijski čas borelij je med 7 in 20 ur, odvisno od hitrosti prilagoditve na novo okolje, zato je za uspešno osamitev iz kliničnega materiala potrebno vsaj 9 tednov inkubacije (3, 4). Mnogokrat želimo nadomestiti dolgotrajno in zahtevno kultivacijo borelij z metodo PCR, ki je neprimereno hitrejša, saj je rezultat dosegljiv že v enem dnevu. Na občutljivost in specifičnost PCR vpliva heterogenost borelijskega genoma, število borelij v vzorcu ter izbira in obdelava vzorca. Osamitev borelij iz likvorja (ali krvi) je pri bolnikih z nevroboreliozo precej manj uspešna (< 10 %) kakor osamitev borelij iz kože pri drugih kliničnih oblikah okužbe (> 70 %). Nekoliko bolj občutljiva se je za dokaz nevroborelioze pokazala metoda PCR. Pri kombinaciji metode kultivacije in PCR so ugotovili, da se metodi dopolnjujeta (kar je razumljivo – nizkega števila borelij v likvorju PCR ne nazna, po gojitvi se borelije v kulturi razmnožijo, in obratno, v likvorju poškodovane ali mrtve borelije nikoli ne rastejo, PCR pa jih lahko nazna) (3–5). Tako poleg neposrednih metod za dokaz nevroborelioze uporabljamo še serološke teste. Za borelijsko okužbo je značilno, da protitelesa nastajajo počasi, v začetni okužbi le proti redkim borelijskim antigenom. Nekateri bolniki prebolijo zgodnjo okužbo, ne da bi se na njo sploh odzvali; drugi se odzovejo, ne da bi zasledili kliničnih znakov okužbe. Dejstvo je, da s trajanjem (kroničnostjo) okužbe število serološko pozitivnih bolnikov narašča. Zato zasledimo protitelesa, usmerjena proti večjemu številu borelijskih antigenov. Vse našteto velja tudi za lymsko nevroboreliozo.

Za dokaz specifičnih protiteles IgM in IgG je na voljo mnogo testov, ki vsebujejo različne vrste borelij ali različno pripravljene borelijske antigene. Poleg tega se testi razlikujejo v metodah (encimski imunski, imunofluorescentni, kemiluminiscentni, imunobloti) in opredelitvi mejne vrednosti (3, 4). Vse našteto vpliva na občutljivost in specifičnost, predvsem če dodamo neizogibno dejstvo možnih navzkrižnih imunskeih reakcij. Posebno mesto v serološkiagnostiki borelijske okužbe prinaša nevroboreliozi, pri čemer je pomemben dokaz lokalne (intratekalne) tvorbe specifičnih protiteles (6). Vrednotenje seroloških testov je nedvomno zahtevno, vendar kljub temu dopolnjujejo rezultate drugih mikrobioloških metod.

### **Leptospira spp.**

Leptospira je zelo gibljiva, striktno aerobna spiroheta z navznoter zavitim konci. Glede na raznolikosti v sestavi lipopolisarida poznamo več kot 200 antigenskih različic leptospir (serovarov), glede na analizo DNA pa več kot 12 vrst (7). Rezervoar predstavlja mnoge divje in domače živali, ki po okužbi izločajo leptospire v seču tudi celo življenje. V vlažnem in toplem okolju leptospire preživijo tudi mesec dni, naslednjega gostitelja (tudi človeka) okužijo aktivno skozi kožo ali sluznice. Leptospiroza je najbolj razširjena zootoza (7).

Značilnost klinične slike leptospiroze zadostuje za usmerjeno diagnozo, tako da posebnega pristopa leptospiroznemu meningoitisu ni. Serozni meningoitis spremišča večino okuženih bolnikov. Težava se pojavi, če se serozni meningoitis kaže kot edini (ali dominantni) znak leptospiroze (8). Ob neposrednem mikroskopskem pregledu likvorja (razmaz po Gramu), ki ga izvedemo pri vsakem bolniku z meningoitom, leptospire lahko zgrešimo, saj so tanke in jih po Gramu ne moremo obarvati, preparata v temnem polju pa ne opazujemo. Ravno tako leptospire ne bodo zrasle na gojiščih, na katerih rutinsko nacepimo likvor bolnika z meningoitom. Prav tako je veliko vprašanje, ali bomo pri takemu bolniku izvedli nadaljnjo ciljno diagnostiko (PCR in serologijo) v smeri potrditve leptospiroze. Zato menimo, da je pri bolnikih s seroznim meningoitom treba pomisliti tudi na leptospirozo, saj ostane precejšnji odstotek seroznih menin-

gitov etiološko nepojasnjen. V študiji, ki je zajela 103 bolnike z nepojasnjениm seroznim meningoitom v endemičnem področju za leptospirozo, so ugotovili, da je do okužbe z leptospiram prišlo pri 4–40 % bolnikov (9).

Leptospire lahko izoliramo iz krvi in likvorja bolnikov v prvem tednu okužbe ter iz seča od 2. do 4. tedna, in sicer, če bolnik ni bil zdravljen z antibiotiki. Vzorce je treba čim prej nacepiti v posebno gojišče za leptospire (npr. Korthof, EMJH ali Fletcher), za kar je potrebno sodelovanje z mikrobiološkim laboratorijem (7, 10). Leptospire so zmožne preživeti 5-dnevno inkubacijo pri 37 °C v hemokulturni steklenički. Večtedensko kultivacijo (6–8 tednov) vse pogosteje nadomešča metoda PCR, ki v mikrobiološki diagnostiki leptospiroze postaja nujna preiskava (7, 9, 10). Referenčna metoda za serološko diagnozo je mikroaglutinacijski test (MAT), s katerim določamo prisotnost celokupnih specifičnih protiteles (IgM in IgG). Protitelesa v krvi zaznamo šele po 1–2 tednih po pojavu simptomov. Priporočajo odvzem parnih serumov v razmiku od 10–14 dni (7, 10). Protitelesa, ki nastanejo po okužbi, so specifična za serovar leptospir, ki je okužbo povzročil. Zato je treba poznavati najpomembnejše serovare na nekem področju in jih vključiti v test (7, 10).

### **Treponema pallidum**

*T. pallidum* subspecies *pallidum*, ki povzroča pri ljudeh sifilis, je tanek, svedrasto zvit mikrob, ki se intenzivno giblje, kar omogoča jo fibrile, ki so skrite pod njegovo ovojnico. Ker se slabo barva, jo pogovorno imenujejo tudi bleda spiroheta. V navadnih laboratorijskih okoliščinah uporabljamo za njen prikaz mikroskop s temnim poljem, barvanje po Giemsi ali pa negativno barvanje s tušem. Razmnožuje se z delitvijo na dvoje, njen generacijski čas pa je relativno dolg (približno 30 ur). Ne razmnožuje se v umetno pripravljenih gojiščih (11, 12). Rezervoar predstavlja človek. *T. pallidum* se prenaša s spolnim stikom. V telo vstopa skozi poškodovanico ali sluznico. Na mestu vstopa nastane značilna lezija (trdi čankar), od koder se treponema razseže po telesu in potuje v različne organe in tkiva. V vseh stadijih bolezni so opisali klinične spremembe, ki kažejo na prizadetost živčevja. Več kot četrtna nezdravljenih bolnikov

v sekundarnem stadiju ima asimptomatski nevrosifilis. Meningovaskularni sifilis se pojavi v času od dveh mesecev do 10 let po primarni okužbi, sledi mu pojavljanje generaliziranih parez in končno tabes dorsalis (11, 12). Za nevrosifilis so značilne laboratorijske spremembe v možganski tekočini – povečano število levkocitov, beljakovin in glukoze. Poleg tega lahko najdemo tudi specifična protitelesa razreda IgM in IgG (13).

Laboratorijska diagnostika okužbe s *T. pallidum* je osredotočena na odkritje povzročitelja in specifičnih protiteles proti nespecifičnim kardiolipinskim in specifičnim treponemskim antigenom (13, 14). Nekaj redno odkritje samega povzročitelja je praktično nemogoče, ker se neposredni imunofluorescenčni test skorajda ne uporablja. V ambulantah je test iz tehničnih in materialnih razlogov neizvedljiv, v specializirane laboratorije pa navadno ne dobimo ustrezne kužnine, da bi test lahko izvedli. Za odkrivanje okužbe zato navadno uporabljamo dve vrsti seroloških testov: za odkrivanje kardiolipinskih (netreponemskih) antigenov uporabljamo test RPR (angl. *Rapid Plasma Reagins*), ki je ekvivalenten testu VDRL (angl. *Veneral Disease Research Laboratory*), za specifična antitreponemska protitelesa pa teste TPHA (angl. *Treponema pallidum hemagglutination*), FTA-ABS (angl. *Fluorescent Treponemal Antigen-Absorption*) in Sifilis LIA (angl. *Syphilis Line Immuno Assay*).

Pomembno je, da se diagnostika sifilitične okužbe izvaja sistematično (11–14). Že takoj ob sumu na sifilis je treba poslati v laboratorij ustrezen klinični material (serum, plazmo, kri), in če obstaja sum na nevrosifilis ali sifilitični meningitis, tudi likvor. RPR-test je pomemben predvsem za spremljanje zdravljenja bolezni – test postane negativen v nekaj mesecih do dveh let po uspešnem zdravljenju. Drugi testi so za navedeno spremljanje poteka bolezni manj primerni, čeprav tudi zanje velja padanje titra. V zadnjem času priporočamo tudi uporabo močno občutljivega testa Sifilis LIA, ki se je izkazal ob primerni rabi, za zelo koristnega ravno pri nevrosifilisu. Protitelesa se namreč v možganski tekočini kažejo mnogo manj izrazito kot v serumu ali plazmi. Pri bolnikih določen rezidualni titer ostaja mnogo let, morda tudi doživljensko. Pri spremljanju sifilitične okužbe je

pomembno pravočasno ugotoviti ponovni zagon bolezni, ki se kaže z nenadnim povečanjem titrov protiteles, ali pa ponovno okužbo, ki jo seveda tudi spremlja povečanje titrov protiteles. Kljub nekaterim mnenjem, da je imunološka diagnostika sifilisa in zapletov pri sifilisu težavna, pa je tudi pri tej bolezni treba le dobro poznati značilnosti imunskega odziva in jih prilagoditi specifičnim značilnostim povzročitelja (11–14). Od dobro načrtovanega spremljanja bolezni in jemanja ustreznih vzorcev je odvisno, kakšne laboratorijske izvide bomo dobivali.

### ***Mycobacterium spp.***

Mikobakterije so acido- in alkoholrezistentni bacili, ki imajo celično steno bogato z lipidi. Ta je odgovorna tudi za številne druge posebnosti mikobakterij, kot so počasna rast, odpornost proti protimikrobnim sredstvom in slabo barvanje po Gramu. Rod *Mycobacterium* spp. obsega več kot 180 vrst, med katerimi najdemo obvezno parazitske, saprofitne in tudi oportunistično patogene vrste. Večina vrst živi v zemlji in vodi, medtem ko so rezervoar za mikobakterije iz sklopa *M. tuberculosis* in *M. leprae* človek in druge toplokrvne živali (15).

Med mikobakterijami so daleč najpogosteje povzročitelji meningitisa v svetu (1%) in v Sloveniji z (0,84% med letoma 2005–2008) *M. tuberculosis* v ožjem pomenu besede. Meningitis, povzročeni z netuberkuloznimi mikobakterijami (*M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. kansasi*, *M. mucogenicum*, *M. goodii* ali druge), so tako v svetu kot pri nas relativno redki (16). Redkejši povzročitelji so lahko tudi druge potencialno patogene mikobakterije, če je okužba centralnega živčnega sistema posledica predhodnega kirurškega posega ali poškodbe glave (15, 17).

Iskanje acido- in alkoholrezistentnih bacilov v likvorju (mikroskopski pregled kužnine) je še vedno najhitrejša mikrobiološka metoda, ki je po podatkih iz literature lahko pozitivna celo pri 80 % odraslih in 15–20 % otrok s tuberkuloznim meningitisom. Najpomembnejši predpogoji za pozitiven rezultat je količina odvezetega likvorja (> 6 mL). V kolikor to ni mogoče, je potreben večkratni odvzem likvorja za mikrobiološke preiskave, kar lahko vsaj delno nadomesti veliko količino enkratnega odvzema (16). Prav tako je poleg likvor-

ja treba poslati v mikrobiološki laboratorij tudi druge kužnine (kužnine iz dihal, lavate želodca, punktate bezgavk, jeter ali drugih organov), kjer je marsikdaj mikrobiološka diagnostika precej lažja in hitrejša (16).

Osamitev bacilov mikrobakterij na gojiščih (izolacija, kultivacija) je za sedaj še vedno najboljša metoda mikrobiološke diagnostike aktivne tuberkuloze vseh oblik, saj je med vsemi preiskavami še vedno najbolj občutljiva in specifična. Kljub temu da je osamitev bacilov na gojiščih največkrat prepočasna mikrobiološka metoda za sprejemanje odločitev o začetku zdravljenja bolnika s sumom na tuberkulozni meningitis, pa ima ta preiskava nenadomestljivo mesto pri testiranju občutljivosti in za potrebe molekularno epidemioloških raziskav (16, 18).

Občutljivost testov pomnoževanja nuklein-skih kislin (angl. *amplification tests* – AT, *nucleic acid amplification assays* – NAA) iz likvorja je po podatkih iz literature primerljiva z občutljivostjo klasičnih laboratorijskih metod. Boljše rezultate pa daje v primerih, ko je bolnik že začel z zdravljenjem tuberkuloze, saj zdravila precej hitro poškodujejo baciile (16).

Gamainterferonski testi (angl. *interferon gamma release assays* – IGRA) so novejši, komercialno dostopni testi in hkrati alternativa skoraj 100 let staremu kožnemu tuberkulinškemu testu. Teste izvajamo iz periferne krvi v laboratoriju, kjer merimo *in vitro* sproščanje interferona gama iz bolnikovih limfocitov kot odgovor na dva oz. tri precej specifične antogene bacilov *M. tuberculosis*. Testi so se v primerjavi s tuberkulinskim testiranjem izkazali kot bolj specifični, vendar so bistveno dražji. Omenjene teste zaenkrat priporočamo za odkrivanje latentne tuberkuloze, medtem ko je njihova vloga pri potrjevanju ali izključevanju aktivne tuberkuloze še nedorečena. Največji pomanjkljivosti gamainterferonskih testov sta namreč nemoč razlikovanja med latentno in aktivno tuberkulozo in precej nizka občutljivost in specifičnost testov pri bolnikih z mikrobiološko potrjeno aktivno tuberkulozo (16, 19). V Sloveniji za sedaj teste IGRA priporočamo prvenstveno za pregledovanje oseb, ki so bile v stiku z bolniki z aktivno tuberkulozo (pregledovanje stikov), pri odkrivanju okužbe pred začetkom zdrav-

ljenja z biološkimi zdravili, pred transplantacijo organov in pri pregledovanju zdravstvenih delavcev. V primeru uporabe teh testov za potrjevanje ali izključevanje aktivne tuberkuloze pa je obvezno vzporedno pošiljanje kužnin tudi za mikrobiološko in histološko diagnostiko tuberkuloze (18).

### ***Mycoplasma pneumoniae***

Bakterijo *Mycoplasma pneumoniae* uvrščamo v razred *Mollicutes*. Velike so od 0,2–0,8 µm v premeru, zato predstavljajo najmanje celiče, ki se samostojno razmnožujejo. Za *M. pneumoniae* je značilno, da nima celične stene, zato se ne obarva po Gramu in ni občutljiva na betalaktamske antibiotike. Ima zelo majhen genom (816 kb), ki kodira sintezo le okoli 700 beljakovin. Zaradi pomanjkanja številnih genov, pomembnih za biosintezo in metabolizem, mora ustrezne sestavine, kot so npr. steroli, maščobne kisline, aminokisline itd., dobiti od gostitelja. Je primarno zunajcelični patogen, lahko pa tudi parazitira v gostiteljski celici (20).

*M. pneumoniae* je predvsem pogosta povzročiteljica doma pridobljene pljučnice, faringitis, bronhitisa in traheobronhitisa. Znano je tudi, da lahko pri bolnikih povzroči okužbe, ki potekajo izven dihal. Pri približno 0,1 % od vseh bolnikov z mikoplazemsко okužbo oz. pri 5 % bolnikov, ki se zdravijo v bolnišnici, se pojavijo zapleti v centralnem ali v perifernem živčnem sistemu (21). Navadno se pojavijo v 2–14 dneh po nastopu respiratornih težav. Najpogostejevši nevrološki zapleti so encefalitis, meningoencefalitis, aseptični meningitis in poliradiculitis (20, 22). *M. pneumoniae* je poglaviti povzročitelj encefalitisa pri otrocih, starih manj kot 10 let (20). Zato naj bi bolnike, ki so preboleli atipično pljučnico in imajo nevrološke težave, pregledali na morebitno okužbo z *M. pneumoniae* (23). Mikoplazemsko etiologijo bolezni v osrednjem živčevju dokažemo le z laboratorijskimi testi.

Do sedaj sta bili na voljo le serološki test z dokazom protiteles in metoda osamitve bakterije iz likvorja. Obe metodi imata omejitve glede občutljivosti in specifičnosti. Pri serološkem testu so možne navzkrižne reakcije, ki zmanjšujejo specifičnost testa, poleg tega lahko protitelesa v serumu bolnika vztrajajo nekaj mesecev ali celo leta. *M. pneumoniae*

lahko osamimo iz kužnine z gojenjem v tekočem gojišču in na trdnem agarju. V pogojih *in vitro* raste mikoplazma počasi (2–4 tedne), kar zmanjšuje klinično uporabnost izolacijske metode. Veliko diagnostično vrednost ima dokaz DNA *M. pneumoniae* v likvorju z molekularnim testom PCR. Test je visoko specifičen in občutljiv, zato se ga priporoča kot test izbora za dokazovanje mikoplazemske okužbe (20–23).

### ***Chlamydia pneumoniae***

*Chlamydia pneumoniae* je majhna (300 nm), po Gramu negativna bakterija, ki je obvezni znotrajcelični parazit. Od drugih bakterij se loči po svojem edinstvenem razvojnem krogu in po zgradbi celične stene. Od gostiteljskih celic dobi ATP, nukleotide in aminokisline, zato jih imenujemo tudi energetski paraziti. *C. pneumoniae* povzroča okužbe dihal. Okužbe lahko preidejo v perzistentne oblike, zato klamidijo povezujejo z različnimi kroničnimi sistemskimi boleznimi, za katere je predvsem značilno vnetje z brazgotinjenjem in poškodbo tkiva. Po okužbi dihal lahko klamidia vstopi v mononuklearne celice periferne krvi in na ta način zlahka doseže in potencialno povzroči poškodbo tudi v centralnem živčevju (24). Redkejše so objave o klamidijski kot povzročiteljici meningitisa in meningoencefalitisa, kjer so predvsem opisani posamezni primeri bolnikov z zapletom po okužbi dihal s *C. pneumoniae* (25–28). Klamidijsko okužbo so potrjevali z dokazom protiteles IgG in IgA v serumu in likvorju bolnika ter z dokazom klamidijske DNA v likvorju.

Laboratorijsko dokazovanje okužb s *C. pneumoniae* temelji predvsem na serološki metodi in na dokazovanju klamidijske DNA z molekularnimi testi, lahko pa izvedemo tudi osamitev bakterije iz bolnikove kužnine. Okužbo s *C. pneumoniae* še vedno najpogosteje dokazujemo s serološkim testom mikroimunofluorescence. V serumu bolnika dokazujemo navzočnost protiteles IgM, IgG in IgA. Za merilo akutne okužbe s *C. pneumoniae* velja 4-kratni porast titra protiteles IgG oz. IgA v parnih serumih ali navzočnost protiteles razreda IgM. Visok titer protiteles IgG ( $\geq 1 : 512$ ) v enem serumu nakazuje verjetno akutno okužbo. Izolacijo *C. pneumoniae* iz bolnikove kužnine (likvorja) izvedemo z vcepljenjem v celično

kulturo Hep-2, kjer jo gojimo najmanj 72 ur. Klamidijske vključke dokazujemo v celicah z barvanjem s specifičnimi monoklonskimi protitelesi. Metoda izolacije je nizko občutljiva, tehnično zahtevna in zamudna. Hitrejšo, visoko občutljivo in specifično diagnostiko nudijo molekularne metode pomnoževanja in dokazovanja nukleinske kisline *C. pneumoniae* (npr. angl. *Real-time Polymerase Chain Reaction*). Za dokazovanje klamidijske DNA potrebujemo vsaj 1 mL likvorja (24–28).

### ***Rickettsia spp.***

Rikecije so po Gramu negativni, zelo drobni bacili ali kokobacili, ki parazitirajo znotraj gostiteljeve celice. Najdemo jih proste v citoplazmi, in sicer bodisi posamezne, v parihi ali verižicah. Okužijo endotelijke celice ožilja, kjer povzročajo poškodbe in smrt celic, kar se kaže z vaskulitisom. Rikecije delimo na povzročitelje mrzlic (*R. rickettsii*, *R. conorii* itd.) in povzročitelje pegavic (*R. prowazekii*, *R. typhi* itd.). Z njimi so okužene mnoge divje in domače živali, med njimi tudi klopi, z izjemo *R. prowazekii*, katere naravní gostitelj je le človek. Rikecije na človeka lahko prenesejo klopi, uši ali bolhe (29, 30). Tako meningitis kot encefalitis so opisali pri bolnikih s težko klinično sliko. Kljub temu da opisujejo tropizem nekaterih rikecij do osrednjega živčevja, prizadetost le-tega obravnavajo zgolj kot zaplet okužbe (29, 30).

Rikecije lahko osamimo iz bolnikovih kužnin (kri, tkivo) na trajni celični kulturi, vendar je sam postopek zelo zahteven, drag in nevaren za laboratorijsko osebje. Zato ga izvajajo v le za to opremljenih laboratorijsih. V celični kulturi rikecije zrastejo v 2–3 dneh, uspešnost metode se giblje od 59–82 %. Osamitev rikecij vse pogosteje nadomešča metoda PCR, katere različice postajajo bolj občutljive in specifične in s tem metode izbora pri akutni fazji okužbe, ki zahteva takojšnje ustrezeno zdravljenje. Večina laboratorijsev izvaja serološke teste. Protitelesa IgM in IgG nastajajo v prvem tednu oz. v 10 dneh po okužbi. S serološkimi testi spremljamo pojavi specifičnih protiteles in njihovo dinamiko. Test IFT je med vsemi pokazal največjo občutljivost, zato ga uporabljam za dnevno mikrobiološko diagnostiko (29, 30).

## **Coxiella burnetii**

*C. burnetii* je po Gramu negativen pleomorfnii kokobacil in obvezni znotrajcelični parazit. V razvojnem krogu opisujejo velike in male oblike celic: male so pomembne predvsem za pritrdirtev na gostiteljevo celico, iz velikih pa naj bi se oblikovale spore (zaradi česar je bakterija zelo obstojna v okolju). Pri človeku okuži makrofage, bakterijsko presnovo sproži prav kislo okolje fagolizosoma (31). Glede na površinski lipopolisaharid se kaže v dveh antigenskih različicah: faza I (kompleks površinskih ogljikohidratov prepreči dostop protitelesom do površinskih antigenov) in manj virulentna različica – faza II (površinski ogljikohidrati ne preprečijo dostopa do površinskih antigenov). Rezervoar predstavlja mnoge divje in domače živali (ovce, koze, govedo) in tudi klopi. Človek se okuži z vdihavanjem infektivnih aerosolov, ti nastajajo iz posušenih, kontaminiranih placent. Prenos z vodom okuženega klopa je izjema. Opisali so tudi okužbe z uživanjem kontaminiranega, termično neobdelanega mleka. Okužba je zootoza, *C. burnetii* je možen bioteristični agens (31).

Okužba z bakterijo *C. burnetii* povzroča mrzlico Q, ki poteka kot vročinska bolez, atipična pljučnica ali hepatitis. Nekateri bolniki kažejo tudi znake prizadetosti osrednjega živčevja, pri čemer je potrjena okužba (pleocitoza v likvorju) izjema (31, 32).

*C. burnetii* lahko osamimo iz kliničnih vzorcev na primerni celični kulturi. Ker zahteva metoda posebne pogoje za delo v specjaliziranih laboratorijih, jo v dnevnih diagnostiki ne uporabljamo. Zato dokazujemo *C. burnetii* neposredno z občutljivimi in specifičnimi različicami metode PCR. Dokaz specifičnih protiteles je vsekakor najbolj razširjen način dokazovanja okužbe. Pri tem dokazujemo specifična protitelesa (IgM, IgG in IgA), usmerjena proti antigenom faze I in II. Z njihovo kombinacijo lahko določimo akutno, prebolelo in kronično okužbo. Protitelesa IgM kakor tudi protitelesa IgG proti antigenom faze II kažejo na akutno okužbo, na kronično okužbo kažejo protitelesa IgG (in IgA) proti antigenom faze I. Pri bolnikih z meningitisom lahko dokažemo intratekalno sintezo specifičnih protiteles (31, 32).

## **Brucella spp.**

Brucele so po Gramu negativni kokobacili. Značilen je njihov počasen metabolismus in fakultativni znotrajcelični parazitizem (preživo v monocitih in makrofagih). Pri človeku okužbo lahko povzročijo *B. melitensis* (malteška oz. mediteranska mrzlica), *B. suis*, *B. abortus* in *B. canis*. Rezervoar predstavlja mnoge domače živali (koze, svinje, govedo, psi). Brucelozu je zootoza. Človek se okuži s stikom z okuženo živaljo ali uživanjem neobdelanega mleka, mlečnih izdelkov in mesa. Okužba živčevja ali nevrobrucelozu se razvije redko, opisali so jo pri 1–10 % okužb v endemičnih področjih, pogosteje pri odraslih kakor otrocih (33, 34).

Brucele zrastejo na krvnem ali čokoladnem agarju in v hemokulturnih stekleničkah. Potrebujejo mikraerofilno okolje in podaljšan čas inkubacije (2–3 tedne). Osamimo jih lahko iz krvi, kostnega mozga, ognjnika in likvorja, največkrat v akutni fazni okužbe ali pri ponovnih izbruhih kronične okužbe (33). Delo s kulturo zahteva posebno zaščito, saj so brucele med najpogostejšimi povzročitelji laboratorijske okužbe kot tudi potencialno biološko orodje (33). Relativno zahtevno kultivacijo lahko nadomesti PCR, ki celo kaže večjo občutljivost od kulture (35). Seroloških testov se poslužujemo ob sumu na okužbo in pri neuspelih dokazih brucel bodisi s kulturo bodisi s PCR. Kombinacija in dinamika protiteles IgM in IgG nam razloči akutno od rekovalescentne oz. kronične okužbe (33). Vse opisane mikrobiološke metode uporabimo tudi za diagnozo nevrobrucelozе.

## **Francisella tularensis**

*F. tularensis* je po Gramu negativen kokobacil, striktno aerobna bakterija in zelo kontagiøen (<10 organizmov zadostuje za okužbo) znotrajcelični parazit (s posebno afiniteto do makrofagov). Opisali so 4 podvrste *F. tularensis*: *F. tularensis tularensis*, *F. tularensis holarctica*, *F. tularensis novicida* in *F. tularensis mediaasiatica* (33, 36, 37). Rezervoar predstavlja predvsem mali glodalci, najdemo pa jo tudi pri mnogih divjih živalih, pticah in arthropodih. Človek se okuži ob stiku z okuženo živaljo – njenim ugrizom, z vodom klopa, aerosolno ali z uživanjem kontaminiranega

mleka in mesa. Tularemija je zoonoza. Največkrat poteka kot ulceroglandularna okužba s splošnimi znaki. Meningitis je posledica hematogenega razsoja francisel, ki nastane predvsem pri tifoidnih bolnikih. Opisali so ga le v redkih primerih (33, 36, 37).

*F. tularensis* je zahtevna bakterija, ki raste počasi in na posebno obogatenih gojiščih. Kužnino (vsebino ognojka ali bezgavke, kri ali likvor) nacepimo takoj na gojišče in inkubiramo 10–14 dni, aerobno. Pri bolnikih z meningitom je likvorski razmaz, obarvan po Gramu, večinoma negativen, kar razlagajo z majhnim številom bakterij v vzorcu, šibkim barvanjem bakterije ali znotrajceličnim parazitizmom francisel (36). Delo s kulturo zahteva posebno zaščito, saj so francisele med najpogosteješimi povzročitelji laboratorijske okužbe kakor tudi potencialno biološko orodje. Tako zadnje čase vse pogosteje kulturo nadomešča PCR (33). Tularemijo najpogosteje dokazujemo s serološkimi testi. Protitelesa zasledimo pri večini bolnikov že v drugem tednu okužbe, obdržijo se več let.

30

### ***Actinomyces spp.***

Aktinomicete so po Gramu pozitivni bacili, razvejani, rahlo ukrivljeni, večinoma anaerobi, ki rastejo počasi. So del normalne flore na sluznicah (ustna votlina, prebavila, rodila) in predstavljajo oportunistične bakterije, saj virulentnih dejavnikov ne poznamo. Pri človeku so osamili *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus* in druge (38). Aktinomicete največkrat povezujemo z zobno gnilobo in periodontalimi bolezni, značilni so njihovi granulomi, ki drenirajo. Okužbe centralnega živčevja so izredno redke, pogosteje se kažejo kot abscesi (tudi multipli) kakor meningitis, primerni temu so klinični znaki, potek je kroničen (39).

Multiple cerebralne abscese lahko prikažemo s slikanjem osrednjega živčevja, okužbo pa potrdimo z osamitvijo povzročitelja (*in vivo* ali *post mortem*). Meningitis lahko opredelimo z neposrednim pregledom po Gramu obarvanega likvora, v katerem najdemo značilne bacile. Zaželeno je, da likvor kultutiviramo aerobno in anaerobno, inkubacijo podaljšamo na dva tedna (38, 39).

## **LITERATURA**

- Ihan A. Meningitis. In: Gubina M, Ihan A, eds. Medicinska bakteriologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002. p. 383–5.
- Stanek G, Sterle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362 (9396): 1639–47.
- Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, et al. Diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005; 18 (3): 484–509.
- Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49 (1): 13–21.
- Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, et al. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol 2008; 46 (10): 3375–9.
- Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007; 69 (10): 953–8.
- Levett PN. Leptospira. In: Murry PR, Baron JE, Jorgensen JH, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 963–70.
- De Souza AL, Sztajnbok J, Marques SR, et al. Leptospirosis-induced meningitis and acute renal failure in a 19-month-old child. J Med Microbiol 2006; 55 (6): 795–7.
- Romero EC, Billerbeck AE, Lando VS, et al. Detection of Leptospira DNA in patients with aseptic meningitis by PCR. J Clin Microbiol 1998; 36 (5): 1453–5.
- Poštic D, Merien F, Perolat P, et al. Diagnostic biologique leptospirose – borreliose de Lyme. 2nd ed. Paris: Institut Pasteur; 2000. p. 138–93.
- Potočnik M. Spolno prenosljive bolezni. In: Kansky A, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatologov; 2002. p. 113–7.
- Kotnik V, Jordan K, Stopinšek S, et al. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2007; 16 (4): 135–41.
- Niermeijer JM, Hettenga YM, Wokke JH, et al. Clinical reasoning and decision-making in practice. A patient with loss of vision and painful legs. Ned Tijdschrv Geneesk 2006; 150 (21): 1173–8.

14. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, eds. Red Book: 2009 report of the committee on infectious diseases. XXVIII. Edition, Elk Grove Village, IL 2009, 638–51.
15. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2002; 15 (4): 716–46.
16. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect 2009; 59 (3): 167–87.
17. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175 (7): 367–416.
18. Žolnir-Dovč M, Eržen D. Laboratorijska diagnostika tuberkuloze – kje smo danes? Med Razgl. 2008; 47 Suppl 3: 75–8.
19. Pai M, Menzies D. Interferon-release assay: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? Clin Infect Dis 2007; 44 (1): 74–7.
20. Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae* – an emerging extra-pulmonary pathogen. Clin Microbiol Infect. 2008; 14 (2): 105–17.
21. Daxboeck F. *Mycoplasma pneumoniae* central nervous system infections. Curr Opin Neurol 2006; 19 (4): 374–8.
22. Yiş U, Kurul SH, Cakmakçı H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* nervous system complications in childhood and review of the literature. Eur J Pediatr 2008; 167 (9): 973–8.
23. Guleria R, Nisar N, Chawla TC, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. J Lab Clin Med 2005; 146 (2): 55–63.
24. Contini C, Seraceni S, Castellazzi M, et al. *Chlamydophila pneumoniae* DNA and mRNA transcript levels in peripheral blood mononuclear cells and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Neurosci Res 2008; 62 (1): 58–61.
25. Anton E, Otegui A, Alonso A. Meningoencephalitis and *Chlamydia pneumoniae* infection. Eur J Neurol 2000; 7 (5): 586.
26. Guglielminotti J, Lellouche N, Maury E, et al. Severe meningoencephalitis: an unusual manifestation of *Chlamydia pneumoniae* infection. Clin Infect Dis 2000; 30 (1): 209–10.
27. Socan M, Beovic B, Kese D. *Chlamydia pneumoniae* and meningoencephalitis. N Engl J Med 1994; 331 (6): 406.
28. Boschin-Crinquette C, Kreisler A, Legout L, et al. Can meningoencephalitis be caused by *Chlamydia pneumoniae*? Rev Neurol (Paris) 2005; 161 (10): 979–83.
29. Avšič-Županc T. Rikecije. In: Gubina M, Ihan A, eds. Medicinska bakteriologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002. p. 309–15.
30. Walker DH, Bouyer DH. *Rickettsia*. In: Murry P R, Baron J E, Jorgensen JH, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 1005–14.
31. Brouqui P, Marrie TJ, Raoult D. *Coxiella*. In: Murry P R, Baron J E, Jorgensen JH, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 1030–6.
32. Bernitt E, Pouget J, Janbon F, et al. Neurological involvement in acute Q fever : a report of 29 cases and review of the literature. Arch Intern Med 2002; 162 (6): 693–700.
33. Chu MC, Weyant RS. *Francisella* and *Brucella*. In: Murry P R, Baron J E, Jorgensen JH, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 789–808.
34. Tena D, Gonzalez-Praetorius A, Lopez-Alonso A, et al. Acute meningitis due to *Brucella* spp. Eur J Pediatr 2006; 165 (10): 726–27.
35. Colmenero JD, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, et al. Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool for diagnosis of neurobrucellosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (7): 1025–27.
36. Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, et al. Tularemia meningitis in the United States. Arch Neurol 2009; 66 (4): 523–27.
37. Oyston PCF. *Francisella tularensis*: unravelling the secrets of an intracellular pathogen. J Med Microbiol 2008; 57 (8): 921–30.
38. Moncla BJ, Hillier SL. *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, and other non-spore-forming anaerobic Gram-positive bacteria. In: Murry P R, Baron J E, Jorgensen JH, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 857–79.
39. Smego RA. Actinomycosis of the central nervous system. Rev Inf Dis 1987; 9 (5): 855–65.



Matjaž Jereb<sup>1</sup>

## Serozni bakterijski meningitis – klinika in zdravljenje

*Aseptic Bacterial Meningitis – Clinical Features and Therapy*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** serozni bakterijski meningitis, klinika, zdravljenje

V članku sta na kratko predstavljeni klinična slika seroznega meningitisa in protimikrobnno zdravljenje pri najpogostejših bakterijskih povzročiteljih s poudarkom na prepletanju kazalcev vnetja pri bakterijskih in virusnih okužbah osrednjega živčevja. Opisane so nekatere značilne klinične podrobnosti in laboratorijski kazalci seroznega bakterijskega meningitisa, ob tem pa je izpostavljen pomen natančne opredelitev bakterijske okužbe in ustreznega zdravljenja za ugoden izid.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** aseptic bacterial meningitis, clinical features, therapy

This article discusses aseptic meningitis of bacterial aetiology, its clinical features and the antimicrobial therapy of the most common causative agents. Emphasis is given to its analogy with viral infections of the central nervous system. Some typical clinical elements and laboratory parameters of aseptic bacterial meningitis are presented, while the importance of exact diagnosis and adequate therapy for a favourable outcome is also discussed.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Serozni meningitis je serozno vnetje možganskih ovojnici s povisanim številom celic v možganski tekočini, ki je praviloma bistra in v kateri z neposrednim pregledom sedimenta bakterij ne moremo dokazati. Za razliko od gnojnega meningitisa, ki ga običajno povzročajo piogene bakterije, so vzroki seroznega meningitisa številčnejši in ne nujno infekcijske narave. Večino seroznih meningitisorov povzročajo virusi in najpogosteje, v več kot 80%, so to enterovirusi. Bakterijski povzročitelji seroznega meningitisa so redkejši. Med njimi v Sloveniji prevladuje okužba z bakterijo *Borrelia burgdorferi* sensu lato, povzročiteljico lumske borelioze, bolezni, ki je v našem okolju endemična. Druge bakterijske povzročiteljice seroznega meningitisa so: *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp., *Ehrlichia* spp., *Brucella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* in še nekatere druge. Pomembno je vedeti, da je likvor lahko bister in daje lažno sliko seroznega meningitisa tudi v zgodnjem poteku piogenih okužb osrednjega živčevja, ob parameningealnih bakterijskih vnetnih žariščih, v primeru delno oz. nepravilno zdravljenega gnojnega

meningitisa, ob infekcijskem endokarditus ali ob sepsi. Med ostalimi povzročitelji ali vzroki seroznega meningitisa so še glive in paraziti ter nekatere neinfekcijske bolezni. Različni bakterijski povzročitelji in neinfekcijski vzroki seroznega meningitisa so navedeni v tabeli 1 (1). Natančna ocena in opredelitev povzročitelja znotraj raznolike skupine bolnikov s seroznim meningitism je ključnega pomena za ugoden izid okužbe osrednjega živčevja. Za razliko od virusnih okužb, ki jih najpogosteje zdravimo simptomatsko, je za uspešno zdravljenje bakterijskih okužb pomembna izbira ustreznega protimikrobnega zdravila. Poleg tega natančna opredelitev etiologije ne vpliva samo na izbiro antibiotika, temveč določa tudi dolžino zdravljenja, ki je v nekaterih primerih, kot je tuberkulozni meningitis, dolgotrajno.

## KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Klinična slika seroznega bakterijskega meningitisa je dokaj neznačilna in pogosto podobna meningitisu, ki ga povzročajo virusi. Bolezen se začne nenadoma ali postopoma, poteka pa lahko tudi kot kronična okužba. Za razliko od gnojnega meningitisa začetek običajno ni

Tabela 1. Bakterijski povzročitelji ter neinfekcijski vzroki seroznega meningitisa.

<b>Bakterijski povzročitelji – pogosteji</b>	<b>Neinfekcijski vzroki – zdravila</b>
– <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	– Nesteroidni antirevmatiki (ibuprofen, naproksen, diklofenac, ketoprofen)
– <i>Leptospira</i> spp.	– Protimikrobn zdravila (izoniazid, ciproflokacin, sulfisoksazol, betalaktami, metronidazol, pirazinamid)
– <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
<b>Bakterijski povzročitelji – manj pogosti in redki</b>	<b>Neinfekcijski vzroki – sistemske bolezni</b>
– <i>Treponema pallidum</i>	– Lupus eritematoses
– <i>Bartonella henselae</i>	– Sarkoidoza
– <i>Chlamydia</i> spp.	– Behcetova bolezen
– <i>Mycoplasma</i> spp.	– Sjögrenov sindrom
– <i>Coxiella burnetii</i>	– Polimiozitis
– <i>Rickettsia</i> spp.	– Poliarteritis nodoza
– <i>Ehrlichia</i> spp.	– Granulomatozn angiitis
– <i>Brucella</i> spp.	– Wegenerjeva granulomatoza
– <i>Listeria monocytogenes</i>	– Kawasakieva bolezen
– <i>Nocardia</i> spp.	
– <i>Actinomycetes</i> spp.	
	<b>Neinfekcijski vzroki – drugi</b>
	– Tumorji in ciste osrednjega živčevja
	– Karcinomatoza mening
	– Intratekalne injekcije zdravil (antibiotiki, citostatiki, steroidi, radiografski kontrast)

tako buren in stopnjevanje težav ni tako hitro. Večji del bolnikov z akutnim potekom okužbe ima povišano telesno temperaturo, glavobol, slabost in bruha. Meningealni znaki so nakazani ali izraziti, lahko pa so tudi odsotni. Stopnja vnetja je odločilen element, ki vpliva na prisotnost ali odsotnost meningealnih znakov. Thomas in sodelavci poročajo, da je občutljivost meningealnih znakov za diagnozo meningitisa nizka (5–30%), v kolikor je število celic v likvorju nekaj  $100 \times 10^6/l$ , in visoka (100%) pri bolnikih z več kot  $1000 \times 10^6/l$  levkocitov v možganski tekočini (2).

Prizadetost živčevja pri nevroboreliozi delimo na zgodnjo in kronično. Borelije vstopajo v človeško telo z vodom okuženega klopa in samo izjemoma ob piku okužene žuželke. Iz kože, kjer se lokalno širijo, lahko vdrejo v kri in se razsejejo po različnih tkivih ter preko možganske žilne pregrade vstopajo tudi v osrednje živčevje, kjer sprožijo vnetni odziv gostitelja. Redkeje lahko borelije vstopajo v osrednje živčevje preko perifernih živcev. Mnenja avtorjev glede načina vstopa v osrednje živčevje so različna. Mogoče je, da vstopajo med endoteljnimi celicami ali neposredno preko celic (3). Serozni meningitis je samo ena od različnih oblik bolezni, ki pa je najpogostejsa. Bolezen se lahko kaže še kot encefalitis, radikulonevritis, nevritis, mielitis in z okvaro možganskih živcev (najpogostejsa je okvara n. facialis po periferinem tipu). Bolniki z meningitism imajo glavobol, ki se po jakosti spreminja, tožijo zaradi slabosti in občasno bruha. Povišana telesna temperatura je redka in meningealni znaki so običajno neizraziti. Pri nekaterih bolnikih se pojavijo motnje spanja, spomina, koncentracije, razdražljivost in čustvena neuravnovešenost. Prisotne so lahko psihične motnje, v redkih primerih tudi psihoze. Pri poznih nevroloških okvarah se lahko razvije limfocitni meningoradikulitis, ki spominja na multiplo sklerozu. Pri kronični obliki nevroborelioze izstopajo glavobol, utrujenost, motnje spomina, bolniki lahko tudi hujšajo. V možganski tekočini je prisotna limfocitna pleocitoza, koncentracija beljakovin je normalna ali nekoliko zvišana, sladkor pa je najpogosteje normalen in le redko znižan. Akutni reaktanti vnetja v krvi, kot so levkociti, C-reaktivni protein (CRP) in prokalcitonin (PCT), so nizki in običajno v mejah norma-

le. Potek borelijskega meningitisa spominja na virusni meningitis z blagim, vendar podaljšanim trajanjem in občasnim izboljšanjem ali poslabšanjem težav (4).

Do razsoja spirohet in prizadetosti osrednjega živčevja s *T. pallidum* običajno pride zgodaj v poteku okužbe. Vstopno mesto je sluznična površina ali poškodovana koža. Različne beljakovine in lipoproteini na površini spirohet se lahko vežejo s protitelesi gostitelja, kar posledično zavre imunski sistem. Sicer pa obramba pred širjenjem okužbe sloni tako na humorálni kot celični imunosti in prevlada ene ali druge poti vodi v pojav različnih simptomov in različen klinični potek bolezni. V začetku bolezni so težave blage in nespecifične ali celo odsotne. Vendar lahko tudi asimptomatska okužba osrednjega živčevja, v kolikor ni ustrezno zdravljena, kasneje vodi v razvoj klinične slike nevrosifilisa. Ocenjujejo, da imajo predvsem biokemične spremembe likvorja v začetku okužbe pomembno napovedno vlogo. Kasnejši zapleti in razvoj nevrosifilisa so ob odsotnih znakih vnetja malo verjetni. Treba pa je poudariti, da lahko spirohete osamimo iz likvorja tudi pri bolnikih z normalnim likvorskim izvidom. Do 40% bolnikov s sifilisom ima v drugi fazi znake prizadetosti osrednjega živčevja. V osnovi gre za razsejano bolezen z znaki prizadetosti različnih tkiv in organov. Poleg značilnih kožnih sprememb, sprememb na sluznicah spolovil in ustne votline lahko imajo bolniki zmerno povišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih, neboleče povečane bezgavke in hujšajo. Simptomatski serozni meningitis pa se pojavlja v 1–2% in se kaže z glavobolom, slabostjo, bruhanjem ter meningealnimi znaki. Incidencu meningitisa je najvišja v prvih dveh letih po okužbi. Zaradi okvare možganskih živcev prihaja do motenj vida in sluha ter do parez obražnega živca. Bolniki so lahko zmedeni – delirantni z žariščnimi nevrološkimi izpadmi. Možen zaplet je pojav meningomielitisa z asimetričnimi paraparezami spodnjih okončin, hiperefleksijo in sfinkterskimi motnjami. V likvorju praviloma dobimo povišano število levkocitov s prevlado limfocitov, beljakovine so povišane pri dveh tretjinah in sladkor nekoliko znižan pri polovici bolnikov. Pri 8–10% nezdravljenih bolnikov bolezen napreduje v pozno obliko

nevrosifilisa, ki se klinično jasno pokaže leta po primarni okužbi. Gre za kronični potek bolezni, ki se kaže s prizadetostjo katerega koli dela možganov. Glede na patološke spremembe ločimo dve oblike nevrosifilisa. Lahko so primarno prizadete drobne možganske žile ali pa prevladuje prizadetost možganskega tkiva (5).

Prizadetost osrednjega živčevja v sklopu leptospiroze je del sistemsko okužbe z dokaj značilnimi kliničnimi in laboratorijskimi spremembami. Leptospire vstopajo v človeški organizem neposredno preko drobnih poškodb kože ali preko sluzničnih površin in očesne veznice. Prenos s človeka na človeka je sicer možen, toda izredno redek. Glavni rezervoar bolezni v naravi so glodalci, predvsem podgane in poljske miši. Leptospira je bolezen s sistemsko prizadetostjo žil, kar olajša prehod spirohet iz ožilja v različna tkiva in organe. Na težo bolezni odločilno vpliva imunski odziv bolnika preko v krvi krožečih imunskih kompleksov, antikardiolipinskih protiteles in protititeles proti trombocitom (6). Ločimo dva različna klinična sindroma. Pri 85–90 % okuženih bolezni poteka v obliki akutnega vročinskega stanja brez zlatenice, ki se lahko ozdravi spontano in izzveni brez posledic. V kliničnem poteku ločimo septično in imunsko obdobje. Začetek septičnega obdobia bolezni je nenaden, s povisano telesno temperaturo, utrujenostjo, glavobolom, bolečinami v mišicah, slabostjo, bruhanjem, bolečinami v trebuhi, konjunktivitism in krvavtvami v očesno veznico. Pojavijo se lahko makulopapularen izpuščaj, pordelo šrelo, povečane bezgavke, vranica in jetra. Težave izzvenijo po 4–7 dneh. V tem obdobju lahko leptospire osamimo iz krvi in možganske tekočine. Po prostem intervalu 1–3 dni sledi drugo imunsko obdobje. Ponovno poraste telesna temperatura, bolniki imajo glavobol in bruhačjo. Prisotne so konjunktivalne sufuzije s krvavtvami ali brez njih, fotofobija, bolečine v očeh, adenopatija in hepatosplenomegalija. Prevladujoča klinična oblika imunskega obdobia je slika seroznega meningitisa. Pojavijo se pri 80 % bolnikov. V tej fazi se lahko pojavitve tudi uveitis, iritis, iridociklitis in horioretinitis. Po 5–7 dnevh lahko leptospire osamimo iz urina. Imunsko obdobje traja 4–30 dni. Resnejšo, zlatenično obliko leptospiroze imenujemo

tudi Weilova bolezen. Za to obliko so poleg znakov in simptomov nezlatenične leptospiroze značilni še znaki jetrne in ledvične odpovedi ter cirkulatorni kolaps. Meja med septično in imunsko fazo bolezni je čestokrat zbrisana. Zlatenica se lahko pojavi v prvih dneh bolezni ali še v drugem tednu. Hepatitis in jetrna odpoved sta redko vzrok smrti. V poteku bolezni lahko pride do hemoragične pljučnice s kašljem, hemoptizo in odpovedjo dihanja. Hipotenzija in šok sta lahko posledica obsežnejših krvavitev, odpovedovanja večjih organskih sistemov ali toksične narave. Predvsem so neverne krvavitev v osrednje živčevje, nadledvično žlezo in srce (7).

Tuberkuloza je v svetovnem merilu pogosta bolezen, zaradi katere umre 2 milijona ljudi letno. V razvitem svetu je sicer redka, najpogosteje povezana z oslabljeno imunostjo. Osrednje živčevje je malokrat prizadeto. Mikobakterije običajno vstopajo v človeško telo z vdihavanjem kužnih delcev v zaprtih in omejenih prostorih. Primarno se bacili pričnejo razmnoževati v pljučih, od tod pa preko okuženih alveolarnih makrofagov vstopajo v limfne žile in področne bezgavke oz. pri imunsko oslabljenih osebah v kri in po telesu v različne organe, med drugim tudi v osrednje živčevje. Tuberkulogni meningitis je najpogosteje posledica razpoka subependimalnega tuberkla, ki je nastal kot posledica razsoja bacilov v obdobju prvotne okužbe. V sklopu tuberkulognega meningitisa so najpogosteje prizadete meninge na bazi možganov. Vnetje se lahko širi od ponosa do optičnega živca in prizadane tudi druge možganske živce. Vaskulitis lokalnih arterij in ven ima lahko za posledico nastanek anevrizme, trombozo ali lokalne krvavitev. Bolezen se običajno začne s splošno utrujenostjo, občasnim glavobolom in nekoliko povisano telesno temperaturo. V 2–3 tednih se glavobol stopnjuje, pojavijo se še slabost, bruhanje in zmelenost z žariščnimi nevrološkimi znaki. Tuberkulogni meningitis ima lahko zelo pestro in različno klinično simptomatiko, od kroničnega glavobola in neizrazitih osebnostnih sprememb do nenadnega začetka z vsemi znaki akutnega meningitisa in hitrim stopnjevanjem prizadetosti osrednjega živčevja do kome. Do 30 % bolnikov ima znake prizadetosti možganskih živcev, ki je običajno enostranska. Najpogo-

steje je okvarjen šesti, sledijo pa tretji, četrti in sedmi možganski živec. Ne redko pride do hemipareze, ki je posledica ishemičnega infarkta zaradi vnetno spremenjenih žil. Pri otrocih se nekoliko pogosteje pojavljajo še nenadni, nekotrolirani gibi, kot so horea, mioklonus in cerebelarna ataksija. Povišana telesna temperatura ni vedno prisotna. V približno 75 % najdemo znake, ki jih lahko povežemo s prebolelo ali istočasno tuberkulozo drugih organov, najpogosteje pljuč. Ključnega pomena za diagnozo je pregled likvorja. Število celic se giblje od  $0\text{--}1500 \times 10^6/\text{l}$ , najpogosteje s prevlado limfocitov, čeprav in zgodnjem poteku bolezni prevladujejo v možganski tekočini pri približno 25 % bolnikov nevrofilni levkociti. Beljakovine so povisane pri večini bolnikov, sladkor pa je pogosto znižan, čeprav ne vedno; znižanje sladkorja v likvorju sovpada z napredovalo okužbo. Krvna slika je običajno normalna, prisotni pa sta blaga anemija in hiponatriemija. Prognoza tuberkulznega meningitisa je v veliki meri odvisna od starosti, trajanja simptomov in nevrološke okvare. Umrljivost je najvišja pri bolnikih, mlajših od pet oz. starejših od petdeset let,

in osebah s simptomi, ki trajajo več kot dva meseca (8).

Depresija in osebnostne spremembe pogosto spremeljajo brucelozo, čeprav do neposredne okužbe osrednjega živčevja pride v manj kot petih odstotkih. V sklopu nevrobruceloze se lahko razvijejo meningitis, encefalitis, mieloradikulonevritis, možganski absces, epiduralni absces in meningovaskularni sindrom. Akutni ali kronični meningitis sta najpogostejši oblici bolezni. Prognoza zdravljenje nevrobruceloze je običajno dobra, čeprav so možne tudi hude posledice (9).

## ZDRAVLJENJE

Uspešno zdravljenje seroznega bakterijskega meningitisa je v veliki meri odvisno od hitre in natančne opredelitev povzročitelja. Za izkustveno zdravljenje se lahko odločimo v primerih, ko nas anamnestični podatki ali dodatni klinični znaki usmerijo v določeno diagnozo. Lumbalna punkcija z biokemičnim pregledom likvorja je ena izmed ključnih preiskav v diagnostičnem postopku pri bolniku s sumom na meningitis. Čeprav je preiskava nespecifična, z njo potrdimo prizadetost osrednjega živčevja,

Tabela 2. Zdravljenje seroznega bakterijskega meningitisa glede na povzročitelje.

Mikroorganizem	Zdravila prve izbire	Zdravila druge izbire	Čas zdravljenja
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	ceftriakson	penicilin G doksiciklin <sup>a</sup>	14 dni 14 dni
<i>Treponema pallidum</i>	penicilin G	amoksicilin/probenecid <sup>b</sup> doksiciklin <sup>b</sup> ceftriakson <sup>c</sup>	10 do 14 dni 14 dni 21 dni 14 dni
<i>Leptospira</i> spp.	doksiciklin (lažje oblike) penicilin G (težje oblike)	ampicilin ceftriakson cefotaksim	7 dni
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	izoniazid/rifampicin/ etambutol <sup>d</sup> /pirazinamid	izoniazid/rifampicin/ streptomycin/pirazinamid	9–12 mesecev 2 meseca
<i>Brucela</i> spp.	doksiciklin/rifampicin	doksiciklin/gentamicin	42 dni 42 dni/7 dni

<sup>a</sup>ni primeren za nosečnice in otroke

<sup>b</sup>CDC (angl. Centers for Disease Control and Prevention) ga ne priporoča

<sup>c</sup>v 23 % je neučinkovit

<sup>d</sup>etambutol < 2 meseca ob izključtvu odpornih bakterij

kar je temelj za nadaljnje usmerjene mikrobiološke teste za potrditev dokončne diagnoze. Zdravljenje seroznega bakterijskega meningoitisa po povzročiteljih je prikazano v tabeli 2 (5, 8–11).

## ZAKLJUČEK

Klinična slika in osnovne preiskave krvi ter likvorja so pri bolnikih s seroznim bakterijskim meningitisom dokaj neznačilne. Bolezen ima pogosto podaljšan, lahko tudi kroničen

potek in v številnih kliničnih simptomih in znakih spominja na virusne okužbe osrednjega živčevja. Pomembno je, da na osnovi anamnestičnih podatkov, nekaterih kliničnih značilnosti in biokemičnih kazalcev (nižji sladkor v likvorju) pomislimo na možnost bakterijske okužbe osrednjega živčevja, predvidimo ustrezne usmerjene mikrobiološke preiskave in se v nekaterih primerih odločimo tudi za izkustveno zdravljenje. S pravilnim pristopom bomo preprečili zaplete in dosegli ugoden izid lahko tudi živiljenjsko nevarne okužbe.

## LITERATURA

1. Gopalakrishna KV, Tan JS. Viral meningitis and viral encephalitis. In: Tan JS, ed. Expert guide to infectious diseases. Philadelphia: Mall West; 2002. p. 72–80.
2. Thomas EK, Hasbun R, Jekel J, et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis 2002; 35 (1): 46–52.
3. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, et al. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. Mol Med 2008; 14 (3, 4): 205–12.
4. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362 (9396): 1639–47.
5. Tramont EC. Treponema pallidum. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practise of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2768–85.
6. Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, et al. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response. Rev Inst Med Trop São Paulo 2002; 44 (2): 79–83.
7. Levett PN. Leptospirosis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practise of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2789–95.
8. Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practise of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2852–86.
9. McLean DR, Russel N, Khan MY. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis 1992; 15 (4): 582–90.
10. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43 (9): 1089–134.
11. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. Clin Infect Dis 2003; 36 (12): 1507–13.

Boštjan Matos<sup>1</sup>, Manica Mueller Premru<sup>2</sup>, Mateja Pirš<sup>3</sup>

# Bakterijski meningitis v zvezi s poškodbami in operativnimi posegi

*Bacterial Meningitis Related to Head Trauma and Surgical Procedures*

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** bakterijski meningitis, poškodba glave, nevrokirurški bolnik

Bakterijski meningitis je zaplet, ki se pojavi pri 1–20 % poškodovancev z zmerno ali hudo poškodbo glave in pri 5 % bolnikov po večjem nevrokirurškem posegu. Dejavniki tveganja za nastanek pooperativnega meningitisa so operativni pristop skozi obnosne sinuse, višja ocena bolnika po lestvici Ameriškega združenja anestezilogov, podaljšana uporaba meritcev znotrajlobanjskega pritiska in uporaba ventrikularne drenaže. Po poškodbah je najpogostejši povzročitelj okužbe mikroorganizem, ki je običajno del flore nazofarinks ali zunanjega slušnega kanala, po nevrokirurških posegih pa tudi bakterije, ki so del kožne flore in bolnišnične bakterije. Med povzročitelji prevladujejo po Gramu pozitivne bakterije, kot so koagulazno negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae*, med po Gramu negativnimi bakterijami pa enterobakterije in nefermentativni bacili. Likvor za mikrobiološke preiskave jemljemo z lumbalno puncijo ali pa iz vstavljenе drenaže oz. obvoda. Interpretacija likvorskih diagnostičnih preiskav je lahko težavna, še posebno v zgodnjem pooperativnem obdobju. Ob punciji lahko pride do kontaminacije likvorja s kožno floro, zato je rezultat vedno treba interpretirati v skladu s klinično sliko bolnika.

39

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** bacterial meningitis, head trauma, neurosurgical patient

Bacterial meningitis is a complication that occurs in 1–20% of patients with moderate to severe head trauma and approximately 5% of patients undergoing a major neurosurgical procedure. Risk factors for postoperative meningitis after craniotomy are: surgical approach via paranasal sinuses, higher score according to the grading system of the American Society of Anesthesiologists, prolonged insertion of intracranial pressure devices and ventricular drainage. Bacteria indigenous to the nasopharynx and external auditory canal are the most common causative agents of bacterial meningitis following head trauma and neurosurgical procedures. Important etiological agents of meningitis following neurosurgical procedures also include skin flora and nosocomial bacteria. The most commonly isolated gram-positive organisms are coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, while the most common gram-negative pathogens are *Enterobacteriaceae* and nonfermentative bacilli. Specimens of cerebrospinal fluid are obtained for microbiological testing by lumbar puncture or from the drain or valve. Interpreting cerebrospinal fluid tests can be difficult, especially in the early postoperative period. Since cerebrospinal fluid can become contaminated with skin bacterial flora, microbiological tests must be interpreted in accordance with clinical presentation.

<sup>1</sup> Asist. mag. Boštjan Matos, dr. med., Klinični oddelki za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Manica Mueller Premru, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Asist. Mateja Pirš, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Bakterijski meningitis je zaplet, ki se pojavi pri 1–20 % poškodovancev z zmerno ali hudo poškodbo glave in pri 5 % bolnikov po večjem nevrokirurškem posegu. Povzroči lahko težje bolezensko stanje s podaljšanim trajanjem bolnišničnega zdravljenja in slabšim izidom, zahteva lahko dodatne operativne posege in ima za posledico više stroške zdravljenja (1). Najpogosteji klinični znaki in simptomi meningitisa so povisana telesna temperatura, glavobol, motnjia zavesti in slabost z bruhanjem, pri dojenčkih pa tudi otrplost tilnika. Diferencialno diagnostično pridejo v širšem smislu v poštev tudi nekatera druga nevrokirurška obolenja, ki povzročajo povišan znotrajlobanjski tlak in posledično še glavobol, bruhanje, otrplost tilnika in motnje zavesti. Največkrat je to subarahnoidna krvavitev, lahko pa tudi večji ekspanzivni procesi, običajno v zadnji lobanjski kotanji. Glede na mesto poškodbe je povzročitelj okužbe ponavadi mikroorganizem, ki je del normalne flore nazofarinksa ali zunanjega slušnega kanala. Po nevrokirurških posegih lahko okužbo povzročijo tudi bakterije, ki so del normalne flore kože, in bolnišnične bakterije. Med po Gramu pozitivnimi koki so najpogosteje izolirani: *Staphylococcus aureus*, koagulazno negativni stafilokoki (*S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. cohnii* in *S. epidermidis*) in *Streptococcus pneumoniae*, med po Gramu negativnimi bacili pa *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Acinetobacter spp.* (2–4).

## BAKTERIJSKI MENINGITIS PO POŠKODBI GLAVE

Pojavlja se pri 1–20 % bolnikov z zmerno ali hudo poškodbo glave, največkrat v prvih dveh tednih po poškodbi, opisani pa so tudi kasnejši primeri. Pri 75 % poškodovanih z meningitom slikovno dokažemo zlom kosti lobanjske baze, v več kot 50 % dodatno ugotovimo iztok možganske tekočine (likvorejo) iz nosu ali zunanjega sluhovoda (1). Bakterijski meningitis vedno zdravimo z antibiotiki, ki prehajajo krvno-likvorsko pregrado. Bakterijski meningitis po nevrokirurškem posegu, ob sumu na bolnišnično okužbo po poškodbi glave ali okužbo obvoda empirično zdravimo z vankomici-

nom v kombinaciji s cefepimom ali meropenemom, po mikrobiološki opredelitvi povzročitelja pa po potrebi zdravljenje prilagodimo.

Hkrati je treba odpraviti tudi morebitno likvorsko komunikacijo ali likvorsko fistulo z nesterilnim področjem, ki sicer lahko predstavlja stalen vir nadaljnjih okužb centralnega živčnega sistema. Pristopa k zdravljenju sta dva – prvi je konzervativen, drugi kirurški. Pri konzervativnem čakamo, da se raztrgmina dure na lobanjski bazi spontano zaraste. Bolniku predlagamo mirovanje, in če se iztok možganske tekočine nadaljuje, mu za nekaj dni vstavimo lumbalno drenažo, po kateri lahko izteče po več deset mililitrov možganske tekočine dnevno. S takšnim postopkom dosežemo, da se defekt z raztrgano duro izsuši in je tako nagnjen k hitrejšemu celjenju. Lumbalno drenažo običajno pustimo od 7–10 dni. Če po tem obdobju likvoreja še vztraja, se moramo običajno odločiti za večji operativni poseg, in sicer eksploracijo lobanjske baze in duroplastiko defekta (1).

## BAKTERIJSKI MENINGITIS PO NEVROKIRUŠKEM POSEGU

Pri bolnikih po nevrokirurških operacijah se pogosteje v primerjavi s poškodovanci pojavlja bolnišnični (nozokomialni) meningitis (5). Incidenca bakterijskega meningitisa po večjem nevrokirurškem posegu je okoli 5 % (6). Nekateri avtorji poročajo o nižji incidenci, vendar so bili v te raziskave vključeni tudi bolniki, pri katerih so bili opravljeni tudi manjši operativni posegi (7–9). Reichert in sodelavci poročajo o skoraj 9 % incidenci (5). Srednji časovni interval od dneva operacije do razvoja kliničnih simptomov meningitisa je 7 dni (od enega dne do več kot 60 dni) (5).

Retrospektivna raziskava, ki so jo objavili Kourbeti in sodelavci, je obravnavala različne dejavnike tveganja, ki bi lahko prispevali k razvoju pooperativnega meningitisa (7). V univariatni analizi so ugotovili statistično pomembne razlike pri bolnikih, ki so imeli ob meningitisu še dodatno okužbo, pri bolnikih, ki so imeli urgentno operacijo, in pri bolnikih z višjo oceno po lestvici Ameriškega združenja anesteziologov (ASA) – to je s pridruženim hujšim sistemskim obolenjem, z večjo funkcionalno omejitvijo ali z operativnim pose-

gom, daljšim od 6 ur. Večje tveganje za razvoj pooperativnega meningitisa je bilo zabeleženo tudi, kadar so bili operativni posegi na žilnih malformacijah v možganovini, pri katerih je bila potrebna uporaba žilnih sponk, in predvsem, kadar je bilo treba dodatno vstaviti še ventrikularno drenažo, merilec znotrajlobanjskega tlaka ali podkožno drenažo. Vstavitev katerekoli drenaže je bila namreč povezana s 3,3-krat višjim tveganjem za razvoj meningitisa: ventrikularna drenaža je povisala tveganje kar 9,2-krat, merilec znotrajlobanjskega tlaka 5,6-krat, podkožna drenaža 3,1-krat in lumbalna drenaža 2,1-krat. Nadalje pa je v klinični raziskavi bila uporabljena tudi multivariatna analiza, ki je kot neodvisen dejavnik tveganja za razvoj bakterijskega meningitisa pokazala operacijo, ki je zajemala prehod obnosnih votlin, višjo oceno iz lestvice ASA in daljšo uporabo ventrikularne drenaže ali meritca znotrajlobanjskega tlaka (7).

Pri kraniotomijah, ki vključujejo vstavitev ventrikularne drenaže, je tveganje za razvoj meningitisa večje (10, 11). Do ventrikulitisa v povezavi z drenažnim sistemom je prišlo pri 11% nevrokirurških operirancev v seriji bolnikov, ki so jo obravnavali Mayhall in sodelavci. V tej študiji so ocenjevali tveganje za razvoj okužbe, le-ta je pokazala 5. dan 9% tveganje, ki je nato poraslo do 8. dne na 21% in do 11. dne na 42% (10). Na osnovi teh podatkov priporočajo odstranitev ali menjavo ventrikularnih katetrov 5 dni po vstavitevi. Nasprotno podatki Hoolwaya in sodelavcev kažejo, da razmerje med ventrikulitism in trajanjem ventrikularne drenaže ni linearno. Zaključujejo, da je verjetnost za okužbo prvih 10 dni minimalna in rutinska menjava oz. odstranitev drenažnega sistema peti dan po vstavitevi se jim ne zdi potrebna (12). V eni izmed randomiziranih kliničnih raziskav rutinska menjava katetra ni pokazala koristi (13).

Na Kliničnem oddelku za nevrokirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani drenažne sisteme menjavajo običajno 7. do 10. dan po vstavitevi, v primeru okužbe ali suma na okužbo pa seveda prej. Včasih menjavo ali odstranitev drenaže opravijo šele med 15. in 20. dnem, kar je skladno s klinično praksijo v drugih centrih. Profilaktična uporaba

antibiotika ni pokazala koristi pri postopku ventrikulostomije (14, 15).

Tudi pri uporabi meritcev znotrajlobanjskega tlaka je bil bakterijski meningitis opisan kot najpogosteji pooperativni zaplet (16, 17). Na tržišču sta na voljo tako znotrajparenhimska kot znotrajventrikularna elektroda, ki ju priključimo na zunanjji pretvornik. Okužba je redka v primerih, ko je merilec vstavljen 4 dni ali manj, po tem času pa tveganje narašča (16, 18).

V nevrokirurgiji se pri bolnikih s hidrocefalusom v terapevtske namene vstavljajo tudi stalni možganski prekatno-peritonealni (VP) ali prekatno-predvorni (VA), redko prekatno-plevralni likvorski obvodi. Vstavitev tujih snovi v telo je lahko povezana z različnimi zapleti, najpogosteje z okužbami. Do okužbe pride pri 2–9 % obvodov (19). Pogostost okužb je odvisna od vrste vstavljenega obvoda, operativnega postopka in izkušenosti kirurga. Glavni dejavniki tveganja za razvoj okužb likvorskih obvodov so: nedonošenost, predhodna okužba likvorskega obvoda, izkušnje kirurga, trajanje operacije, število ljudi, ki pri operaciji sodeluje, velikost področja kože, ki je zajeto v operativno polje, in tri ali več revizij. Najpogosteje nastane okužba zaradi kontaminacije obvoda z bolnikovo floro ali z bakterijami iz okolja že med samim vstavljanjem, redkeje hematogeno ali retrogradno s širjenjem bakterij iz distalnega dela obvoda (19). Povzročitelji so podobni kot po osta- lih nevrokirurških posegih. Ogroženost za okužbo s po Gramu negativnimi bakterijami je večja pri bolnikih z VP-obvodi, pri katerih se distalni konec obvoda nahaja v trebušni votlini.

## DIAGNOSTIKA

Meningitis po poškodbi ali pa nevrokirurškem posegu dokazujemo z izolacijo bakterij iz likvorja. Likvor za bakteriološko preiskavo odvzamemo aseptično z lumbalno punkcijo ali iz vstavljenega drenažnega sistema oz. obvoda, kar moramo označiti tudi na spremnem listu vzorca (20). Likvor, odvzet po poškodbi iz sluhovoda ali nosu, ni primeren vzorec za mikrobiološko diagnostiko, saj je največkrat kontaminiran z normalno bakterijsko floro. Ob sumu na ventrikulitis ob vstavljeni drenaži

ali na okužbo obvoda likvor, odvzet z lumbalno punkcijo, ni primerna kužnina, saj ne odraža stanja v ventriklih. Ob sumu na okužbo ventrikularnega katetra ali obvoda lahko pošljemo na mikrobiološko preiskavo tudi konico. Za hitro orientacijo uporabljamo gramski razmaz likvorja, štetje levkocitov in kon-

centracijo beljakovin ter sladkorja v likvorju. Interpretacija mikrobiološkega izvida in izvida biokemične analize likvorja je lahko težavna, še posebej v zgodnjem pooperativnem obdobju. Dokončno potrdimo diagnozo z izolacijo povzročitelja v kulturi. Če ob punkciji pride do kontaminacije likvorja s kožno floro

Tabela 1. Pregled najpogostejših izolatov iz likvorja pri nevrokirurških bolnikih, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za nevrokirurgijo, Centru za intenzivno terapijo, Kliničnem oddelku za travmatologijo in Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana v obdobju 2005–2008.

	Število bolnikov	% bolnikov	2005	2006	2007	2008
<b>Stafilocoki</b>	71	57,3	17	23	19	12
<i>S. aureus</i>	14	11,3	2	8	3	1
Koagulazno negativni stafilocoki:	57	46,0	15	15	16	11
<i>S. epidermidis</i>	35	28,2	8	9	11	7
<i>S. haemolyticus</i>	7	5,6	2	2	1	2
<i>S. capitis</i>	5	4,0	2	1	2	0
<i>S. hominis</i>	2	1,6	0	1	1	0
<i>S. warneri</i>	3	2,4	2	0	0	1
vrsta ni določena	5	4,0	1	2	1	1
<b>Streptokoki</b>	13	10,5	4	5	3	1
<i>S. pneumoniae</i>	2	1,6	1	0	0	1
<i>Streptococcus</i> spp.	11	8,9	3	5	3	0
<b>Enterokoki</b>	13	10,5	1	6	4	2
<i>Enterococcus</i> spp.	13	10,5	1	6	4	2
<b>Druge po Gramu pozitivne bakterije</b>						
<i>Corynebacterium</i> spp. ali <i>Propionibacterium</i> spp.	4	3,2	1	0	2	1
<b>Enterobakterije</b>	8	6,5	0	2	5	1
<i>E. coli</i>	2	1,6	0	0	2	0
<i>Klebsiella</i> spp.	3	2,4	0	2	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,8	0	0	1	0
<i>Enterobacter</i> spp.	1	0,8	0	0	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,8	0	0	0	1
<b>Nefermentativni po Gramu negativni bacilli</b>	13	10,5	2	3	2	6
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	3,2	2	2	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,4	0	0	1	2
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	3	2,4	0	1	0	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,6	0	0	1	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,8	0	0	0	1
<b>Druge po Gramu negativne bakterije</b>						
<i>H. influenzae</i>	2	1,6	1	0	0	1
<b>Skupaj</b>	124	100,0	26	39	35	24

(koagulazno negativni stafilocoki, korinebakterije in propionibakterije), bo ta v kulturi porastla. V takih primerih je rezultat treba interpretirati v skladu s kliničnimi znaki in preiskavo po potrebi ponoviti (21).

## PREGLED IZOLATOV IZ LIKVORJA NEVROKIRURŠKIH BOLNIKOV V UNIVERITETNEM KLINIČNEM CENTRU (UKC) LJUBLJANA

Med letoma 2005 in 2008 so na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (MF UL) na bakteriološko preiskavo prejeli približno 1600 vzorcev likvorja preko 400 nevrokirurških bolnikov, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za nevrokirurgijo, v Centru za intenzivno terapijo, na Kliničnem oddelku za travmatologijo in na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo UKC Ljubljana. Podatki so zajeti iz inštitutskega laboratorijskega informacijskega sistema. Likvorji so bili odvzeti z lumbalno punkcijo ali z likvorskimi drenaže oz. iz obvodov. Bakterije so bile izolirane pri 127 (približno tretini) nevrokirurških bolnikov, od tega v letu 2005 pri 27, v letu 2006 pri 40, v letu 2007 pri 36 in v letu 2008 pri 24 bolnikih. Med izolati so prevladovali koagulazno negativni stafilocoki (pri skoraj polovici bolnikov), ki so del normalne kožne flore in bi lahko bili kontaminanti. Ker nimamo kliničnih podatkov o teh bolnikih, ne moremo zanesljivo interpretirati, kdaj je bil koagulazno negativen stafilocok povzročitelj meningitisa in kdaj kontaminant. V študiji Duranda in sodelavcev so smatrali kot povzročitelje bakterijskih meningitisov le 9 % izolatov teh

bakterij pri bolnikih, ki so pridobili meningitis v bolnišnici (21). Crnich in sodelavci ter Scheithauer in sodelavci pa navajajo te bakterije kot povzročitelje več kot 50 % meningitisov pri bolnikih z lumbalno drenažo oz. z likvorskimi obvodi (19, 22). *S. aureus* je bil izoliran pri 11 % bolnikov (v letu 2006 pri 8 bolnikih, v ostalih letih pa redkeje). Enterokoki so bili izolirani pri 10,5 % bolnikih. Bakteriji *S. pneumoniae* in *H. influenzae* sta bili izolirani v posameznih letih pri posameznih bolnikih. Enterobakterije so osamili pri 6,5 %, nefermentativne po Gramu negativne bacile pa pri 10,5 % bolnikih (tabela 1).

## ZAKLJUČEK

Dostop bakterij iz zgornjih dihalnih poti do kirurške rane, ocena stanja bolnika po ASA-lesvici in prisotnost lumbalne ali ventrikularne drenaže ali obvoda, ki povezujejo likvorski prostor z zunanjim okoljem, so glavni dejavniki tveganja za razvoj bakterijskega meningitisa po poškodbi in po nevrokirurškem posegu. To kažejo tudi podatki Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo MF UL, kjer so redko našli povzročitelje bakterijskega meningitisa iz domačega okolja, kot sta *S. pneumoniae* ali *H. influenzae*, pogosteje pa koagulazno negativne stafilocoke, *S. aureus*, enterobakterije in nefermentativne po Gramu negativne bacile. Omenjene bakterije, ki jih najdemo na koži bolnikov in v bolnišničnem okolju, se lahko naselijo na ventrikularno in lumbalno drenažo, mehka tkiva itd. ter povzročijo okužbo. Z aseptičnim izvajanjem vseh posegov med operacijo in pravilno nego v pooperativnem obdobju zmanjšujemo nevarnost nastanka okužb.

## LITERATURA

- Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 5th ed. New York: Thieme; 2001.
- Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, et al. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. Scand J Infect Dis 2004; 36 (3): 165–73.
- Harder E, Møller K, Skinhøj P. Enterobacteriaceae meningitis in adults. A review of 20 consecutive cases 1977–97. Scand J Infect Dis 1999; 31 (3): 287–91.
- van Ek B, Bakker FP, van Dulken H, et al. Infections after craniotomy: a retrospective study. J Infect 1986; 12 (2): 105–9.
- Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors. Am J Infect Control 2002; 30 (3): 158–64.

6. Tauber MG. To tap or not to tap? *Clin Infect Dis* 1997; 25 (2): 289–91.
7. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, et al. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery* 2007; 60 (2): 317–25.
8. Blomstedt GC. Craniotomy infections. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3 (2): 375–85.
9. Federico G, Tumbarello M, Spanau T, et al. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (7): 533–7.
10. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984; 310 (9): 553–9.
11. Park P, Garton HJ, Kocan MJ, et al. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery* 2004; 55 (3): 594–601.
12. Holloway KL, Barnes T, Choi S, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring durations and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 1996; 85 (3): 419–24.
13. Wong GK, Poon WS, Wai S, et al. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (6): 759–61.
14. Poon WS, Ng S, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta neurochir Suppl* 1998; 71: 146–8.
15. Prabhu VC, Kaufman HH, Voelker JL, et al. Prophylactic antibiotics with intracranial pressure monitors and external ventricular drainage infection: a review of the evidence. *Surg Neurol* 1999; 52 (2): 226–37.
16. Rebuck JA, Murry KR, Rhoney DH, et al. Infection related to intracranial pressure monitors in adults. Analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (3): 381–4.
17. Winfield JA, Rosenthal P, Knter RK, et al. Duration of intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infectious complications. *Neurosurgery* 1993; 33 (3): 424–31.
18. Rosner MJ, Becker DP. ICP monitoring: complications and associated factors. *Clin Neurosurg* 1976; 23: 494–519.
19. Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. Infections associated with implanted medical devices. In: Finch RD, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, eds. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p. 575–619.
20. Miller JM. Specimen management in clinical microbiology. 2nd ed. Washington: ASM Press; 1999.
21. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328 (1): 21–8.
22. Scheithauer S, Buerger U, Ryang YM, et al. Prospective surveillance of drain-associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and a neurologic intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. V tisku 2009.

Petra Bogovič<sup>1</sup>, Bojana Beović<sup>2</sup>, Mitja Benedičić<sup>3</sup>, Roman Bošnjak<sup>4</sup>

## Možganski absces

*Brain Abscess*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** možganski absces, povzročitelji, patogeneza, klinična slika, diagnostika, zdravljenje

Možganski absces je žariščna, gnojna okužba znotrajmožganskega parenhima, ki jo obdaja dobro ožiljena vezivna ovojnica. Nastane lahko kot zaplet okužb v predelu glave in vratu, kot zaplet po poškodbi glave ali po nevrokirurškem posegu ali pa je posledica hematogenega širjenja povzročitelja iz oddaljenih vnetnih žarišč. Najpogosteji povzročitelji so streptokoki, anaerobi (*Prevotella species*, *Bacteroides species*), *Staphylococcus aureus* in gramnegativni bacili. Simptomi in znaki možganskega abscesa so neznačilni. Odvisni so od velikosti in lokacije abscesa, povzročitelja in od morebitnih spremljajočih bolezni. Trias, ki ga sestavljajo glavobol, vročina in žariščni nevrološki znaki, najdemo pri manj kot polovici bolnikov. Diagnoza možganskega abscesa temelji na slikovnih preiskavah. Najprimernejše zdravljenje predstavlja kombinacija antibiotika in kirurškega posega. V prispevku je prikazana tudi skupina odraslih bolnikov z možganskim abscesom, ki so bili zdravljeni na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** brain abscess, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment

Brain abscess is a focal, suppurative infection within the brain parenchyma, typically surrounded by a vascularized capsule. It may develop by direct spread from a contiguous cranial site of infection, following head trauma or a neurosurgical procedure, or as a result of hematogenous spread from a remote site of infection. The most common causative organisms are streptococci, anaerobes (*Bacteroides species*, *Prevotella species*), *Staphylococcus aureus* and aerobic Gram negative rods. The clinical presentation of brain abscess is influenced by a number of factors including the size and location of the abscess, the virulence of the infecting organism(s), and the presence of any underlying systemic conditions. The classical clinical triad of headache, fever, and a focal neurologic deficit is present in less than 50% of cases. Diagnosis is made by neuroimaging studies. Optimal therapy of brain abscesses involves a combination of high-dose parenteral antibiotics and neurosurgical drainage. In the article we also present a group of adult patients with cerebral abscess who were treated at the Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana.

<sup>1</sup> Petra Bogovič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Mitja Benedičić, dr. med., Klinični oddelok za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>4</sup> Prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med., Klinični oddelok za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Možganski absces je žariščna, znotrajmožganska okužba, ki se navadno začne kot omejeno področje vnetja možganskega parenhima in se nato razvije v gnojno kolekcijo, ki jo obdaja dobro ožiljena vezivna ovojnica (1, 2). Najpogosteje se razvije kot zaplet okužb v predelu glave in vrata. Otroci obolevajo približno 4-krat redkeje kot odrasli. Najpogostejša nevarnostna dejavnika za razvoj abscesa pri otrocih sta vnetje srednjega ušesa in prirojena cianotična srčna napaka (3).

## POVZROČITELJI IN PATHOGENEZA

Možganske abscese lahko povzročajo številni patogeni mikroorganizmi. Razlikujejo se glede vzroka nastanka možganskega abscesa, glede na starost bolnika in njegov imunski status. Pri bolnikih z normalnim imunskeim odzivom abscese največkrat povzročajo pionogene bakterije, medtem ko je spekter mikroorganizmov, ki povzročajo možganske abscese pri bolnikih s primarnimi ali sekundarnimi motnjami v imunskem odzivu, širši, vključno z različnimi glivami in zajedavci (4). V tabeli 1 so navedeni najpogostejši bakterijski povzročitelji možganskih abscesov.

Možganski absces najpogosteje nastane kot zaplet vnetij v področju glave in vrata. Tako nastali možganski abscesi so navadno posamezni, lokacija abscesa in povzročitelj pa sta odvisna od mesta primarne okužbe. Abscesi, ki se razvijejo kot zaplet vnetja srednjega ušesa in bradavičnika, se najpogosteje nahajajo v senčnem režnju in malih možganih, v čelnem režnju pa najpogosteje nastanejo

Tabela 1. *Najpogostejši bakterijski povzročitelji možganskih abscesov (1, 5).*

Povzročitelj	Pogostost (%)
streptokoki (aerobi in anaerobi) <sup>1</sup>	>70
<i>Staphylococcus aureus</i>	10–15
anaerobi ( <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.)	20–40
aerobni gramnegativni bacili <sup>2</sup>	23–33

<sup>1</sup> Najpogosteje dokazani streptokoki so *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* in *Streptococcus intermedius*; v 30–60% so izolirani iz abscesov, ki jih povzroča več povzročiteljev hkrati.

<sup>2</sup> Najpogostejši aerobni gramnegativni povzročitelji so *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.

abscesi, ki so zaplet vnetij obnosnih votlin in vnetij v ustni votlini (1–3). Medtem ko pogostost možganskih abscesov, ki nastanejo kot zaplet vnetij srednjega ušesa, predvsem v razvitem svetu upada, ostaja pogostost abscesov, ki nastanejo kot zaplet vnetij obnosnih votlin, velika tako pri odraslih kot pri otrocih (6–8). Možganski abscesi, ki nastanejo kot zaplet bakteriemije, so navadno multipli in se razvijejo v področju, ki ga s krvjo oskrbuje srednja možganovina (1, 3). Najpogostejše okužbe oziroma vzroki, ki jih povezujemo s hematogenim nastankom možganskih abscesov, so pljučni absces in empiem (pogosto pri osebah z bronhiekstazijami in cistično fibrozo), bakterijski endokarditis, okužbe kože in kosti, okužbe v trebušni votlini in mali medenici, prirojene cianotične srčne napake (pogosto pri otrocih), širjenje požiralnika in sklerozacija varic požiralnika (9–11). Možganski absces lahko nastane tudi kot zaplet po poškodbi glave ali po nevrokirurškem posegu. Največje tveganje za vnos povzročitelja je pri odprtih zlomih lobanjskega svoda in dna, pri penetrantnih in perforantnih ranah, še posebej, kadar je vzpostavljena povezava z obnosnimi votlinami. Absces po nevrokirurški trepanaciji je redkost. V obdobju med letoma 1987 in 1994 smo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja in Kliničnem oddelku za nevrokirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani med 35 bolniki z možganskimi abscesi našli le enega, ki je zbolel v povezavi z nevrokirurškim posegom (12). Med 49 bolniki z možganskim abscesom, ki jih opisujejo britanski avtorji, je absces le v treh primerih nastal po nevrokirurškem posegu (13). Podobno majhen delež abscesov po nevrokirurškem posegu so opisali tajvanski avtorji (14, 15).

V 20–40%, ko osnovna bolezen oziroma primarni vzrok nastanka možganskega abscesa nista znana, govorimo o kriptogenem možganskem abscesu. V tabeli 2 so navedeni vzroki oziroma osnovne bolezni, ki so največkrat povezane z nastankom možganskega abscesa, in najpogostejši povzročitelji.

Rezultati raziskav na poskusnih modelih so pokazali, da večina abscesov nastane v hipoksičnih ali ishemičnih predelih možganov ali pa v predelu že obstoječih mrtvin. Neposkovodovano možgansko tkivo je razmeroma

Tabela 2. Vzroki oziroma osnovne bolezni, ki so povezane z razvojem možganskega abscesa, in najpogostejši povzročitelji (1, 16).

Osnovna bolezen/vzrok	Pogosti povzročitelji
vnetje srednjega ušesa in bradovičnika	streptokoki (aerobni ali anaerobni), <i>Bacteroides</i> in <i>Prevotella</i> spp., enterobakterije
vnetje obnoshnih votlin	streptokoki, <i>Bacteroides</i> spp., enterobakterije, <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus</i> spp.
odontogeni abscesi	fuzobakterije, <i>Prevotella</i> in <i>Bacteroides</i> spp., streptokoki
odprtja poškodb glave ali kirurški poseg	<i>S. aureus</i> , streptokoki, enterobakterije, <i>Clostridium</i> spp.
pļučni absces, empiem, bronhiekstazije	fuzobakterije, aktinomicete, <i>Bacteroides</i> in <i>Prevotella</i> spp., streptokoki, <i>Nocardia</i> spp.
bakterijski endokarditis	<i>S. aureus</i> , streptokoki
prirojena srčna napaka	streptokoki, <i>Haemophilus</i> spp.
Neutropenija	aerobni gramnegativni bacili, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp. in druge glive
po presaditvi organov	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp. in druge glive, enterobakterije, <i>Nocardia</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i>
okužba s HIV	<i>T. gondii</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
vzrok oziroma osnovna bolezen nista znana – kriptogeni absces	stafilokoki, streptokoki, anaerobi, aerobni gramnegativni bacili

odporno proti okužbam z različnimi mikroorganizmi, vzroka za to pa sta predvsem bogata prekrvitev možganov in slaba prepustnost oziroma neprepustnost krvno-možganske pregrade. Glede na histološke značilnosti razlikujemo v razvoju možganskega abscesa štiri faze: zgodnji cerebritis (1.-3. dan), pozni cerebritis (4.-9. dan), možganski absces z zgodnjim kapsulo (10.-13. dan) in možganski absces s pozno kapsulo (po 14. dnevu) (1, 2, 17).

## KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki možganskega abscesa so neznačilni. Odvisni so od števila, velikosti in lokalizacije abscesov, patogenosti mikroorganizmov, ki absces povzročajo, in od morebitnih spremljajočih bolezni (17). Trias, ki ga

cestavljajo vročina, glavobol in žariščni nevrološki znaki, s spremenjeno zavestjo ali brez, najdemo pri manj kot 50 % bolnikov. Pri bolnikih z motnjo v imunskem odzivu je klinična slika dodatno zabrisana zaradi zmanjšanega vnetnega odziva (1, 17). V tabeli 3 so prikazani simptomi in znaki, ki se najpogosteje pojavljajo pri bolnikih z možganskim abscesom, razvrščeni so glede na pogostost.

## DIAGNOZA

Diagnoza možganskega abscesa temelji na slikovnih preiskavah. Preiskavi izbire sta slikanje glave z računalniško tomografijo (CT) z uporabo kontrastnega sredstva in magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave. MRI-preiskava je v primerjavi s CT bolj občutljiva in tudi bolj specifična slikovna preiskava. Z večjo občutljivostjo prikaže vse faze v razvoju možganskega abscesa, predvsem je pomembna njena večja občutljivost pri odkrivanju zgodnjega cerebritisa, bolj občutljiva je za odkrivanje zgodnjih satelitskih lezij in širjenja vnetja v možganske prekate in subarahnoidni prostor, natančneje prikaže spremembe v možganskem deblu (18-20). Kljub prednostim, ki jih ima MRI, pa v vsakdanji klinični praksi predvsem zaradi lažje dostopnosti pogosteje uporabljamo CT-preiskavo.

Zaradi ustreznega, usmerjenega protimikrobnega zdravljenja je zelo pomembna tudi mikrobiološka diagnostika. Če je le mogoče,

Tabela 3. Simptomi in znaki pri bolnikih z možganskim abscesom in njihova pogostost (1).

Simptom ali znak	Pogostost (%)
glavobol	≈70
duševna spremenjenost	≤70
žariščni nevrološki znaki	>60
vročina	45-50
vročina, glavobol, žariščni nevrološki znaki	<50
epileptični krči	25-35
slabost in bruhanje	25-50
otroplost tilnika	≈25
zastojna papila	≈25

poskušamo osamiti povzročitelje iz vzorca, ki ga dobimo z igelno biopsijo abscesa pod kontrolo CT ali z nevronavigacijo. Poseg je tvegan v času cerebritisa. Kasneje je možnost zapletov, predvsem krvavitev, manjša. V specifičnih primerih (npr. sum na toksoplazmozo) poskušamo diagnozo podpreti s serološkimi preiskavami (1).

Laboratorijske preiskave krvi in likvorja pri bolnikih z možganskim abscesom niso značilne. Zaradi nevarnosti utesnitve možganskih struktur skozi tentorialno odprtino ali foramen okcipitale magnum in neznačilnih preiskav likvorja jih pri bolnikih, pri katerih sumimo na možganski absces, naj ne bi izvajali, dokler ne opravimo CT glave in izključimo zvišanega znotrajlobanjskega tlaka. Leta 2001 je Nadvi s sodelavci objavil izsledke raziskave, katere cilj je bil ovrednotiti pomen in nevarnosti lumbalne punkcije v diagnostiki možganskega abscesa in subduralnega empiema. Vključenih je bilo 422 bolnikov, 142 z možganskim abscesom in 280 s subduralnim empiemom, pri vseh je bila lumbalna punkcija opravljena pred CT. Izvid preiskave likvorja je bil pri 66 (15,6%) bolnikih normalen, pri 73 (17,3%) bolnikih je bil likvorski izvid značilen za gnojni meningitis, mikrobiološka kultura je bila pozitivna pri 42 (10,0%) bolnikih. Pri 272 (64,5%) bolnikih je po lumbalni punkciji prišlo do kliničnega poslabšanja, pri 81 (19,2%) bolnikih je bilo klinično poslabšanje posledica lumbalne punkcije, 20 (4,7%) bolnikov je zaradi zapletov, povezanih z lumbalno punkcijo, umrlo (21).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnika z možganskim abscesom mora biti timsko delo, v katerem naj sodelujejo infektolog, nevrokirurg, nevoradiolog in mikrobiolog. Možganske abscese lahko v določenih okoliščinah ozdravimo samo z dolgotrajnim antibiotičnim zdravljenjem brez kirurškega posega, največkrat pa je za uspešno ozdravitev treba vključiti tudi kirurško zdravljenje (poskus igelne izpraznitve, nevrokirurška ekszicija). Pri bolnikih z možganskim abscesom je velikokrat potreben intenzivno zdravljenje možganske otekline in preprečevanje epileptičnih krčev (1, 17).

## Antibiotično zdravljenje

Primarno antibiotično zdravljenje brez kirurškega posega je priporočeno pri abscesih, ki so še v zgodnjih fazah razvoja (faza cerebritisa), pri abscesih, ki so v premeru manjši od 3 cm, ter pri kratki anamnezi bolnikovih težav (trajanje simptomov in znakov manj kot dva tedna), smiselno pa je nato nadaljevati samo z antibiotičnim zdravljenjem, kadar se bolnikovo stanje po prvem tednu antibiotičnega zdravljenja izboljšuje (1, 16). Kandidati za konzervativno zdravljenje so tudi bolniki, pri katerih je tveganje operacije v splošni anesteziji preveliko, bolniki s številnimi majhnimi abscesi, s spremljajočim meningitisom, ependimitisom ali hidrocefalusom in tisti z abscesom v za kirurški poseg kritičnih predelih možganov (npr. bazalni gangliji, možgansko deblo) (22). Izbira antibiotika je odvisna od osamljenjega povzročitelja in farmakokinetsike antibiotika (izbrani antibiotik mora doseči terapevtsko koncentracijo v osrednjem živčevju). Če povzročitelja nismo dokazali, se za izkustveno zdravljenje odločimo glede na izvor okužbe. Bolnika zdravimo s parenteralnim antibiotikom 6–8 tednov (1, 16, 17), nato pa še 2–6 mesecev peroralno, če je glede na dokazanega ali možnega povzročitelja peroralno zdravljenje možno (1, 16). Krajše, tri- do štiritedensko zdravljenje zadošča pri bolnikih, ki so bili zdravljeni tudi kirurško (1). Vsi bolniki, še posebno pa tisti, ki jih zdravimo konzervativno, potrebujejo skrben klinični nadzor in redno spremeljanje učinka zdravljenja s slikovnimi preiskavami enkrat do dva-krat mesečno ter še dodatno ob kakršnemkoli poslabšanju (17). V tabeli 4 so prikazana priporočila za izkustveno antibiotično zdravljenje možganskega abscesa glede na vzrok njegovega nastanka.

Nekateri svetujejo nadaljevanje peroralnega zdravljenja 2–6 mesecev, vendar je učinkovitost peroralnega zdravljenja ob pičli izbiri antibiotikov (npr. trimetoprim-sulfometaksazol, kloramfenikol), ki ob peroralnem odmerjanju dosegajo terapevtske koncentracije v osrednjem živčevju, vprašljiva. Sistematičnih raziskav ni.

## Kirurško zdravljenje

Pri večini bolnikov z možganskim abscesom je v procesu zdravljenja potreben tudi kirurš-

Tabela 4. Priporočeni antibiotiki in trajanje zdravljenja bakterijskega možganskega abscesa glede na vzrok oziora osnovno bolezen (1, 16).

Vzrok/osnovna bolezen	Antibiotik iv <sup>1</sup>	Trajanje zdravljenja
kriptogeni absces	kloksacilin 2 g/4 h + metronidazol 500 mg/8 h + cefotaksim 2 g/6 h ali ceftriaxon 2 g/12 h	6–8 tednov iv., nato 2–6 mesecev po. <sup>2</sup>
vnetje obnosnih votlin	cefotaksim 2 g/6 h ali ceftriaxon 2 g/12 h + metronidazol 500 mg/8 h	enako
kronično vnetje srednjega ušesa ali bradavičnika	ceftazidim 2 g/8 h ali ceferipim 2 g/12 h + penicilin $5 \times 10^6$ IE/4 h + metronidazol 500 mg/8 h	enako
okužbe v ustni votlini	penicilin $5 \times 10^6$ IE/4 h + metronidazol 500 mg/8 h	enako
nevrokirurški poseg	vankomicin 1 g/12 h + ceftazidim 2 g/8 h + metronidazol 500 mg/8 h	enako
poškodba glave	kloksacilin 2 g/4 h + cefotaksim 2 g/6 h ali ceftriaxon 2 g/12 h	enako

<sup>1</sup>intravensko<sup>2</sup>peroralno

ki poseg. V tabeli 5 so navedene indikacije za primarno in sekundarno kirurško zdravljenje bolnikov z možganskimi abscesi. Možnosti nevrokirurškega zdravljenja sta dve: luknjičasta trepanacija in igelna aspiracija gnoja ali pa kraniotomija z odstranitvijo abscesa v celoti (s kapsulo). Stereotaktično vodena igelna aspiracija omogoča kirurgu hiter, natančen in varen dostop do kateregakoli področja osrednjega živčevja, vključno s področji v možganskem deblu in malih možganih. Kraniotomija z odstranitvijo abscesa je radicalnejši operacijski poseg, ki ima lahko za posledico večje nevrološke izpade. Lahko je

primarna metoda kirurškega zdravljenja ali pa sledi igelni aspiraciji. Izvedemo jo lahko samo pri inkapsuliranih abscesih. Indicirana je pri možganskih abscesih po poškodbi (odstranitev tujkov), pri septiranih abscesih in pri inkapsuliranih glivičnih abscesih (1, 23). Prednosti kraniotomije z odstranitvijo abscesa pred igelno aspiracijo sta pomembno skrajšanje časa zdravljenja z antibiotiki in redke ponovitve bolezni.

## Preprečevanje epileptičnih krčev

Ker se pri 1/3 bolnikov z možganskim abscessom pojavijo epileptični krči, je potrebna čimprejšnja uvedba antiepileptičnega zdravljenja hkrati s protimikrobnim, ki naj traja še vsaj tri mesece po koncu zdravljenja, kasneje pa naj odločitev o ukinitvi antiepileptičnega zdravljenja temelji na izvidu elektroencefalograma (2, 17).

## Zmanjševanje možganskega edema

Zlasti v zgodnjih fazah razvoj možganskega abscesa spreminja izrazit edem možganovine. Edem je lahko prisoten tudi pri že oblikovanem abscessu. Če je bolnik pri zavesti in je dihanje zadovoljivo, lahko možganski edem kontroliramo z diuretiki (Manitol) in z dvignjenim položajem glave. Če se stanje zavesti slabša, je potrebna sedacija in umetna ventilacija s hiperventilacijo ter vsi ostali ukrepi

Tabela 5. Indikacije za primarno in sekundarno kirurško zdravljenje možganskih abscesov (24–28).

Indikacije za primarno kirurško zdravljenje
večji abscesi ( $>3$ cm) s pomikom
nejasna diagnoza
periventrikularna lokalizacija abscesa
znaki zvečanega znotrajlobanjskega tlaka ali motnja zavesti
travmatski abscesi, povezani s tujki
travmatski abscesi z odprto komunikacijo z obnosnimi votlinami
glivični abscesi
septirani abscesi
Indikacije za sekundarno kirurško zdravljenje
slabšanje nevrološkega stanja
širjenje abscesa proti možganskim prekatom
povečanje abscesa po dveh tednih antibiotičnega zdravljenja
nepremenjena velikost abscesa po štirih tednih antibiotičnega zdravljenja

intenzivne medicine. Pri uporabi kortikosteroidov moramo biti previdni, njihova uporaba naj ne bo rutinska. Indicirani so samo pri bolnikih z življenje ogrožajočim možganskim edmom in posledično grozečim ukleščenjem možganskih struktur skozi odprtino v tentoriju ali foramen okcipitale magnum. Priporoča se kratkotrajno, nekajdnevno zdravljenje z velikimi odmerki deksametazona (10 mg/6 h iv.). Dolgotrajnejše zdravljenje s kortikosteroidi ima veliko neželenih učinkov, saj upočasni nastajanje ovojnice abscesa, upočasni ozroma zmanjša prehod antibiotika v absces ter poveča nevarnost predrtja možganskega prekata (1, 17).

## **NAPOVED IZIDA BOLEZNI**

Smrtnost pri bolnikih z možganskim abscessom je kljub sodobnemu, kombiniranemu zdravljenju še vedno velika. Znaša okoli 10%, v primeru, ko pride do prodora abscesa v ventrikle, celo do 80%. Približno 45% ozdravljenih bolnikov ima trajne nevrološke posledice. Epilepsija se pojavlja pri slabih tretjini bolnikov. Dejavniki, ki napovedujejo hujši potek bolezni, so: kratko trajanje simptomov, hujša motnja zavesti in hitro napredovanje nevroloških izpadov. Izid bolezni je navadno slabši pri bolnikih z motnjami v imunskem odzivu (17, 29).

## **BOLNIKI Z MOŽGANSKIM ABSCESOM, ZDRAVLJENI NA KLINIKI ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA V LJUBLJANI**

V 8-letnem obdobju (1999–2006) smo zdravili 21 odraslih bolnikov (starost  $\geq 18$  let) z možganskim abscesom. Prevladovali so moški, ki jih je bilo 17 (81%), povprečna starost je bila 56,9 let (razpon 26–80 let).

### **Klinična slika**

Povprečen čas trajanja bolnikovih težav do sprejema v bolnišnico je bil 10,2 dni (1–60 dni). V tabeli 6 so prikazani simptomi in znaki ter njihova pogostost.

Tabela 6. Simptomi in znaki ter njihova pogostost.

Simptom ali znak	Pogostost – število (%)
glavobol	12 (57,1)
vročina	11 (52,4)
žariščni nevrološki znaki	9 (42,8)
vročina, glavobol, žariščni nevrološki znaki	2 (9,5)
epileptični krči	6 (28,6)
duševna spremenjenost	4 (19)
motnja ravnotežja	5 (23,8)
motnja govora	2 (9,5)

### **Nevarnostni dejavniki**

Najpogosteji nevarnostni dejavniki za razvoj možganskega abscesa so bili vnetje obnosnih votlin, vnetje srednjega ušesa in bradavičnika ter bakterijski endokarditis (vsak pri treh bolnikih). Pri dveh bolnikih je bil nastanek možganskega abscesa povezan z vnetjem obzobnih tkiv, pri enem bolniku pa je nastal po sklerozaciji varic požiralnika. Poškodba glave je bila vzrok za nastanek možganskega abscesa pri enem bolniku. Trinajst (62%) bolnikov je imelo spremljajoče bolezni. Najpogosteji sta bili sladkorna bolezen (šest bolnikov) in alkoholizem (šest bolnikov). Pet bolnikov se je zdravilo zaradi povišanega krvnega tlaka, dva sta imela kronično pljučno obolenje, po eden pa malignom in prirojeno cianotično srčno napako.

### **Diagnostika**

Večina, 18, bolnikov (85,7%) je imelo ob sprejemu v bolnišnico v laboratorijskih izvidih povišano vrednost C-reaktivnega proteina, levkocitoza je bila prisotna pri 10 bolnikih (47,6%). Lumbalna punkcija je bila opravljena pri desetih (47,6%) bolnikih (izvid pregleda možganske tekočine je bil v vseh primerih patološki), pri polovici je bila opravljena pred CT glave.

Prva slikovna preiskava pri vseh 21 bolnikih je bila CT glave. Opravljena je bila v povprečju 4,6 dni po sprejemu (0–18 dni). Deset bolnikov je imelo v poteku zdravljenja opravljen tudi MRI glave. Abscesi so bili pri trinajstih (62%) bolnikih lokalizirani v čelnem, pri petih (23,8%) v senčnem, pri štirih (19%) pa v temenskem režnju. Povzročitelje možganskega abscesa smo opredelili pri devetih

Tabela 7. Dokazani povzročitelji možganskega abscesa, njihovi deleži in nevarnostni dejavniki pri 21 bolnikih z možganskim abscesom.

Povzročitelji	Število (%)	Dejavniki tveganja
streptokoki	7 (63,6)	vnetje obzobnih tkiv, vnetje obnosnih votlin, endokarditis
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (18,2)	endokarditis, poškodba glave
<i>Candida albicans</i>	1 (9,1)	poškodba glave
<i>Actinomycetes mayeri</i>	1 (9,1)	vnetje obzobnih tkiv
več povzročiteljev	2 (18,2)	poškodba glave, vnetje obzobnih tkiv

(42,8 %) bolnikih, od tega pri šestih iz vsebine abscesa (odposlanih devet vzorcev), pri dveh iz hemokultur (odposlane pri sedemnajstih bolnikih), pri enem pa iz likvorja (odposlan pri desetih bolnikih). Pri dveh bolnikih smo v kužnini dokazali dva povzročitelja. V tabeli 7 so prikazani povzročitelji možganskega abscesa, njihovi deleži ter nevarnostni dejavniki.

## Zdravljenje

Osem bolnikov (38 %) je bilo zdravljenih konzervativno, ostali pa so imeli v poteku zdravljenja opravljen tudi kirurški poseg. Kot izkustvena antibiotika sta bila najpogosteje, pri devetih bolnikih (42,8 %), predpisana cefotaksim in metronidazol, pri šestih bolnikih je bil cefotaksimu in metronidazolu dodan še meticilin. Antibiotike v parenteralni obliki so bolniki prejemali v povprečju 63,2 dni. Trije bolniki so po odpustu iz bolnišnice nadaljevali s peroralnim antibiotičnim zdravljenjem (prejemali so amoksicilin, metronidazol, tetraciklin ali flukonazol). Devet

bolnikov je med zdravljenjem prejemovalo tudi kortikosteroide, zdravila za preprečevanje krčev pa dvanajst bolnikov. V intenzivni enoti se je zdravilo osem bolnikov.

## Izhod bolezni

Štirje bolniki so umrli, šest jih je ozdravelo brez posledic, pri ostalih so ostale nevrološke okvare. Najpogosteje je šlo za različne ohromitve, pri treh bolnikih je bila prisotna motnja ravnotežja, pri dveh motnja govora in izrazita osebnostna spremenjenost, pri enem bolniku pa je bolezen povzročila trajno motnjo vida.

## ZAKLJUČEK

Možganski absces je redka, a nevarna okužba osrednjega živčevja. Neprepoznana oziroma prepozno prepoznana ali pa neustrezno zdravljenja lahko zapušča hude, trajne nevrološke okvare ali pa celo ogrozi življenje bolnika. Zato je pomembno, da jo pravočasno prepoznamo in pravilno zdravimo.

## LITERATURA

- Tunkel AR. Brain abscess. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1150–63.
- Roos KL, Tyler KL. Bacterial meningitis and other suppurative infections. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2462–71.
- Wispelwey B, Dacey JG Jr, Scheld WM. Brain abscess. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the central nervous system. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 463–93.
- Lakshmi V, Rao RR, Dinakar I. Bacteriology of brain abscess – observations of 50 cases. J Med Microbiol 1993; 38 (3): 187–90.
- Su TM, Lin YC, Lu CH, et al. Streptococcal brain abscess: Analysis of clinical features in 20 patients. Surg Neurol 2001; 56 (3): 189–94.
- Yen PT, Chan ST, Huang TS. Brain abscess: With special reference to otolaryngologic sources of infection. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113 (1): 15–22.
- Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. Laryngoscope 1998; 108 (11 Pt 1): 1635–42.

8. Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Intracranial complications of sinusitis: A pediatric series. *Am J Rhinol* 1998; 12 (3): 173-8.
9. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: The neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. *J Neuroimaging* 1999; 9 (2): 78-84.
10. Patel KS, Marks PV. Multiple brain abscesses secondary to bronchiectasis. A case of 34 discrete abscesses in one brain. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91 (3): 265-7.
11. Schlaeffer F, Riesenberk K, Mikolich D, et al. Serious bacterial infections after endoscopic procedures. *Arch Intern Med* 1996; 156 (5): 572-4.
12. Beović B, Čatak S, Bošnjak R. Retrospective analysis of brain abscess treatment. 10th Mediterranean Congress of Chemotherapy; 1996 Oct 20-25; Antalya, Turkey. p. 226, Abstract 196.
13. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26 (1): 1-11.
14. Kao PT, Tseng HK, Liu CP, et al. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36 (2): 129-36.
15. Yang KY, Chang WN, Ho JT, et al. Postneurosurgical nosocomial bacterial brain abscess in adults. *Infection* 2006; 34 (5): 247-51.
16. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobnia zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva; 2007.
17. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (4): 763-79.
18. Bernardini GL. Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4 (6): 448-56.
19. Zimmerman RA, Girard NJ. Imaging of intracranial infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 923-44.
20. Leuthardt EC, Wippold FJ 2nd, Oswood MC, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscess. *Surg Neurol* 2002; 58 (6): 395-402.
21. Nadvi SS, Nathoo N, van Dellen JR. Lumbar puncture in brain abscess or subdural empyema: not an innocuous procedure. *Afr J Neurol Sci* 2001; 20 (1): 4-6.
22. Dolenč VV. Kirurgija osrednjega in perifernega živčevja. In: Smrkolj V, ed. *Kirurgija*. 1. izdaja. Ljubljana: Sledi; 1995. p. 154-210.
23. Mampalam TJ, Rosenblum ML. Trends in the management of bacterial brain abscesses: a review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery* 1988; 23 (4): 451-8.
24. Takeshita M, Kagawa M, Yato S, et al. Current treatment of brain abscess in patients with congenital cyanotic heart disease. *Neurosurgery* 1997; 41 (6): 1270-9.
25. Heineman HS, Braude AI, Osterholm JL. Intracranial suppurative disease. Early presumptive diagnosis and successful treatment without surgery. *JAMA* 1971; 218 (10): 1542-7.
26. Rosenblum ML, Hoff JT, Norman D, et al. Nonoperative treatment of brain abscesses in selected high-risk patients. *J Neurosurg* 1980; 52 (2): 217-25.
27. Ruelle A, Zerbi D, Zuccarello M, et al. Brain stem abscess treated successfully by medical therapy. *Neurosurgery* 1991; 28 (5): 742-6.
28. Zeidman SM, Geisler FH, Olivi A. Intraventricular rupture of a purulent brain abscess: Case report. *Neurosurgery* 1995; 36 (1): 189-93.
29. Seydoux C, Franciol P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (3): 394-401.

Mario Poljak<sup>1</sup>, Katja Seme<sup>2</sup>

## Virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja

*Viral Infections of the Central Nervous System*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** okužbe, osrednje živčevje, enterovirusi, HSV

Virusi so pogosti povzročitelji okužb osrednjega živčevja (OŽ), odgovorni za veliko večino primerov seroznega meningitisa in encefalitisa. Omenjena sindroma se klinično pogosto prekrivata, prav tako pa ju je zelo težko ločiti tudi po njunih virusnih povzročiteljih. V prispevku so predstavljeni najpomembnejši in/ali pri nas najpogosteji virusni povzročitelji okužb OŽ (enterovirusi in parechovirusi ter pet herpesvirusov). Posebej je izpostavljena sodobna virološka diagnostika okužb OŽ ter nekatere posebnosti pri interpretaciji njenih rezultatov.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** infection, CNS, enteroviruses, HSV

Viruses are prominent causes of central nervous system infections, accounting for the great majority of cases of acute encephalitis and meningitis. These two syndromes frequently overlap clinically, while at the same time it is difficult to strictly separate their viral etiological agents. The most important and/or in our country most prevalent viral agents of the central nervous system infections are presented in this article (enteroviruses and parechoviruses as well as five herpesviruses), with special emphasis on modern virological diagnostics of central nervous system infections.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Izr. prof. Katja Seme, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Virusi so pogosti povzročitelji okužb osrednjega živčevja (OŽ), odgovorni za veliko večino primerov seroznega meningitisa in encefalitisa. Omenjena sindroma se klinično pogosto prekrivata, prav tako pa ju je zelo težko strogo ločiti tudi po njunih virusnih povzročiteljih (1). Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije je bilo v letu 2008 v Sloveniji prijavljenih 506 primerov virusnih obolenj OŽ, med katerimi je bilo 251 primerov klopnega meningoencefalitisa, 22 primerov enterovirusnega meningitisa, 5 encefalitisov in 5 meningitisov po prebolelem zostru, 3 encefalitis in meningitis, povzročeni z virusom herpesa simpleksa in 1 encefalitis po prebolelih noricah. V ostalih primerih povzročitelj ni bil ugotovljen (2). Na žalost zlasti prijavljeni primeri enterovirusnega meningitisa najverjetneje niti približno ne odražajo dejanskega števila teh okužb v Sloveniji. Osnovna vzroka za to sta verjetno nedosledno prijavljajanje in doktrina etiološkega neopredeljevanja meningitisov, ki velja v nekaterih slovenskih bolnišnicah in klinikah. Samo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo v letu 2008 mikrobiološko dokazali 85 primerov enterovirusnih okužb OŽ, kar je v velikem neskladju s prijavljenimi primeri.

Virus klopnega meningoencefalitisa, ki je v Sloveniji endemski, in drugi virusi, ki jih prenašajo vektorji, so v tem zborniku predstavljeni v prispevku Z vektorji preneseni virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja, medtem ko bomo ostale najpomembnejše in/ali pri nas najpogosteje virusne povzročitelje okužb OŽ predstavili v tem prispevku. V predstavitvi bo posebej izpostavljena sodobna virološka diagnostika okužb OŽ in nekatere posebnosti pri interpretaciji njenih rezultatov.

## ENTEROVIRUSI

Enterovirusi so goli ikozaedrični virusi z linearno molekulo pozitivno polarne enojnovijačne RNA, ki jih uvrščamo v družino *Picornaviridae*, rod *Enterovirus* (3). Okužbe OŽ lahko povzročajo predstavniki petih vrst rodu *Enterovirus*: poliovirus in človeški enterovirusi A-D (3). V vrstah človeških enterovirusov

A-D najdemo vse doslej znane serotipe človeških coxsackievirusov A in B, vse doslej značne serotipe človeških echovirusov, razen echovirusov 22 in 23, ki so ju nedavno premestili v samostojni rod *Parechovirus*, in človeške enteroviruse 68-71 (3). Ker je bilo v zadnjem času odkritih veliko novih enterovirusov, je poleg uradne klasifikacije Mednarodnega odbora za virusno taksonomijo (<http://www.ictvonline.org>) najbolj zanesljiv vir novih podatkov o pikornavirusih spletna stran <http://www.picornastudygroup.com>.

Enterovirusne okužbe OŽ potekajo kot serozni meningitis, encefalitis ali prizadetost OŽ v sklopu neonatalne sepse. Enterovirusi so najpogosteji povzročitelji seroznega meningitisa in povzročitelji do 10% virusnih encefalitisov. Pojavnost enterovirusnega meningitisa je značilno sezonska, z največjim številom primerov poleti in jeseni. Prenos okužbe je fekalno-oralen. Začetek bolezni je večinoma nenaden, z glavobolom kot glavnim simptomom in bolj ali manj izraženi meningealnimi znaki. Nadaljnji potek bolezni je predvsem pri otrocih praviloma blag in brez zapletov. Izjeme so novorojenčki in imunsко oslabljeni bolniki, pri katerih je potek enterovirusne okužbe OŽ bistveno težji, saj poteka kot meningoencefalitis oz. encefalitis z žariščno simptomatiko, motnjami zavesti in tudi težkimi sistemskimi zapleti (1, 3, 4). V ZDA je zaradi enterovirusnih okužb OŽ v bolnišnico sprejetih med 30.000 in 50.000 bolnikov na leto (3).

Sodobna virološka diagnostika enterovirusnih okužb OŽ temelji praktično izključno na dokazu enterovirusne RNA v likvorju z eno od metod pomnoževanja nukleinskih kislin, največkrat z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) (1, 3, 5). Pri neonatalni sepsi je poleg likvorja na enterovirusno RNA priporočljivo testirati še serumski vzorec in vzorec urina. Testiranje t. i. permisivnih kužnin, kot so respiratorni vzorci in blato, na enterovirusno RNA pri okužbah OŽ nima kliničnega pomena in ga zato izrecno odsvetujemo. Razviti so številni komercialno dostopni testi ter *in house* protokoli, s katerimi pomnožujemo najbolj ohranjen del enterovirusne RNA in na ta način dokažemo vse enteroviruse, ki lahko povzročajo okužbe OŽ. Žal pa jih na ta način ne moremo identificirati (ločiti med posamez-

nimi vrstami oz. tipi enterovirusov), kar pa zaenkrat tudi ni klinično pomembno. S hitro in učinkovito molekularno diagnostiko enterovirusnih okužb OŽ so v ZDA močno skrajšali bolnišnično zdravljenje ter porabo antibiotikov in skupne stroške obravnave pri bolnikih, sprejetih zaradi enterovirusnega meningitisa (6–8). Zato se hitro etiološko opredeljevanje enterovirusnih okužb OŽ pri otrocih v razvitem svetu smatra kot eden od treh najbolj ekonomsko upravičenih, diferencialno-diagnostičnih postopkov v infektologiji (6).

Specifična identifikacija enterovirusov, ki povzročajo okužbe OŽ, predvsem ločevanje med poliovirusi in nepolioenterovirusi, je v okoljih z dobro precepljenostjo proti poliomielitisu potrebna občasno, za preverjanje morebitne prisotnosti poliovirusa. Tipizacija oz. ločevanje med cepilnim sevom poliovirusov in nepolioenterovirusi je nujna pri pediatričnih primerih enterovirusne okužbe OŽ, v okoljih, kjer se še cepi z oralnim Sabinovim cepivom (1, 3, 5). Morda bo treba v bližnji prihodnosti ločevati tudi coxsackievirus B1 od ostalih enterovirusov, saj ga v zadnjem času predvsem pri dojenčkih povezujejo z bistveno težjimi okužbami s pogostim smrtnim izidom (9). Podobno velja tudi za EV-71 (3).

Osamitev virusa v celični kulturi je po uvedbi metod pomnoževanja nukleinskih kislin zaradi slabe občutljivosti (50–70%) in dolgotrajnosti (3–4 dni) izgubila vlogo metode izbora v diagnostiki enterovirusnih okužb OŽ (3, 5). Serološke diagnostične metode nimajo pomena v virološki diagnostiki enterovirusnih okužb OŽ (1, 5).

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani za določanje enterovirusov v likvorju uporabljamo popolnoma avtomatiziran diagnostični test *GeneXpert Enterovirus Assay* (Cepheid, Sunnyvale, ZDA), ki temelji na PCR v realnem času in je končan v približno dveh urah in pol po prejetju bolnikovega kliničnega vzorca. Po številnih izvedbah tega testa smo na osnovi dobrijenih rezultatov in opažanj ustrezno preoblikovali interpretacijo rezultatov in izdelali učinkovit algoritem, s katerim se zanesljivo izognemo lažno negativnim rezultatom (10). Kljub temu da imamo v Sloveniji na razpolago naj sodobnejšo in zelo hitro virološko diagnostiko enterovirusnih okužb OŽ, so te močno

podcenjene, saj se, za razliko od drugih razvitih držav, v večini primerov etiološka diagnostika sploh ne izpelje.

## PAREHOVIRUSI

Rod *Parechovirus* je samostojni rod v družini *Picornaviridae*, ki trenutno obsega 14 tipov človeških parehovirusov in virus Ljungan. Med človeškimi parehovirusi predvsem tip 1 (prej človeški echovirus 22) in tip 3, v manjši meri pa tudi tip 2 (prej človeški echovirus 23) povzročajo okužbe OŽ in neonatalno sepso (3, 11–13). Rezultati v letu 2009 objavljenih raziskav so pokazali, da naj bi bili parehovirusi drugi najpogostejsi vzrok virusne sepsе in meningitisa pri otrocih, mlajših od 5 let (14). Z rutinskimi metodami pomnoževanja nukleinskih kislin, s katerimi dokazujemo enterovirusne okužbe OŽ, ne moremo dokazati okužb z nobenim parehovirusom, zato je treba za učinkovito prepoznavanje teh okužb uporabljati za parehoviruse specifični PCR v likvorju (15). V ZDA so na ta način uspeli za 31 % povečati delež etiološko opredeljenih okužb OŽ pri bolnišnično zdravljenih otrocih (14). Uporaba za parehovirus spefičnega PCR bi, enako kot pri enterovirusih, lahko privedla tudi do pomembnega zmanjšanja porabe antibiotikov in skrajšanja bolnišničnega zdravljenja (14).

## HERPESVIRUSI

### **Virus herpesa simpleksa (HSV)**

HSV okužbe OŽ potekajo kot encefalitis, meningitis ali prizadetost OŽ v sklopu neonatalnega herpesa. HSV je najpogostejsi povzročitelj akutnega sporadičnega encefalitisa v zahodnem svetu. Letna pojavnost herpetičnega encefalitisa je v zahodnem svetu ocenjena na 0,5–2,3 primera na milijon prebivalcev. Pri 95 % imunsko oslabljenih odraslih bolnikov je povzročitelj herpetičnega encefalitisa HSV-1, medtem ko je HSV-2 glavni povzročitelj herpetičnega encefalitisa pri novorojenčkih, pogosto pa tudi pri imunsko oslabljenih bolnikih, zlasti tistih z aidsom. Nasprotno je HSV-2 povzročitelj več kot 80 % herpetičnega menigitisa. Brez ustrenega zdravljenja smrtnost herpetičnega encefalitisa presega 70 %, zato je izjemnega pomena hitra in zanesljiva virološka diagnostika (1, 5, 16).

Sodobna virološka diagnostika herpetičnega encefalitisa temelji na dokazu virusne DNA v likvorju s PCR (5, 16, 17). Pred uvedbo molekularne diagnostike je bila diagnostična metoda izbora pri herpetičnem encefalitisu osamitev HSV iz biopsije možganov. Po dokazu enake učinkovitosti PCR iz likvorja in osamitve HSV iz biopsijskih vzorcev leta 1995 (18) so slednjo metodo praktično opustili. Občutljivost osamitve HSV iz likvorja pri tej bolezni je prenizka, da bi jo lahko uporabljali kot diagnostično metodo, dokaz intratekalne tvorbe protiteles pa zelo zamuden in glede na v poteku bolezni zelo pozen pojav specifičnih protiteles v likvorju prepočasen, da bi lahko bil uporaben diagnostičen postopek (1, 5). Pri interpretaciji rezultatov PCR za dokaz DNA HSV v likvorju je treba upoštevati, da je v prvih 72-ih urah po začetku bolezni rezultat preiskave lahko lažno negativen (5, 19). Zato je pri negativnih rezultatih ob značilni klinični sliki priporočljivo ponoviti PCR na novem vzorcu likvorja, odvzetem 2–3 dni kasneje, in to ne glede na začetek protivirusnega zdravljenja (19). Negativen PCR (tudi ponovljeni) se ob značilni klinični sliki ne sme uporabiti kot razlog za prenehanje protivirusnega zdravljenja (angl. *stopping rule*) tudi zaradi relativno nizke cene in zanemarljivih stranskih učinkov aciklovirja (19). Posebna previdnost je potrebna tudi pri interpretaciji pozitivnih rezultatov PCR po uvedbi protivirusnega zdravljenja. Dokaz DNA HSV v likvorju v tem primeru nikakor ne pomeni neuspeha protivirusnega zdravljenja. V več raziskavah so namreč ugotovili, da pri večini zdravljenih bolnikov pride do negativizacije rezultata PCR v likvorju šele po 7–14 dneh sicer uspešnega zdravljenja. Večina testov oz. protokolov PCR za dokazovanje DNA HSV v likvorju omogoča zanesljivo tipizacijo virusa torej ločevanje med HSV-1 in HSV-2, njihova spodnja meja zaznavanja virusa pa mora biti vsaj 100 kopij virusne DNA/ml likvorja (5, 16, 17). Literarnih podatkov o kliničnem pomenu višine virusnega bremena v likvorju pri herpetičnem encefalitisu je malo. Tisti, ki so trenutno na voljo, kažejo, da virusno breme v likvorju zaenkrat nima pomena kot prognostični kazalec poteka herpetičnega encefalitisa in uspeha zdravljenja (20).

Herpetični meningitis je šele v zadnjem času, zaradi pogosto neznačilne klinične slike in prenizke občutljivosti viroloških metod pred uvedbo PCR, vzbudil zanimanje raziskovalcev (21). Novejši podatki celo kažejo, da je HSV-2 drugi najpogosteji vzrok virusnega meningitisa pri odraslih v ZDA (21). Sodobna virološka diagnostika herpetičnega meningitisa tudi temelji na dokazu virusne DNA v likvorju s PCR (21).

Neonatalni herpes se klinično izraža kot:

- mukokutan bolezen (angl. *SEM disease; skin, eye and/or mouth*) v 45 % primerov;
- herpetični encefalitis v 30 % primerov in
- diseminirana bolezen v 25 % primerov (22).

Tri četrtnine primerov bolezni povzroča HSV-2, eno četrtnino pa HSV-1 (22). Večina primerov se pojavi 4–9 dñi po porodu. Sodobna virološka diagnostika neonatalnega herpesa, ki vključuje prizadetost OŽ, temelji na dokazu virusne DNA v polni kri in/ali likvorju s PCR (23).

## Virus varičele zobra (VZV)

Okužbe z virusom VZV lahko spremljajo tudi zapleti s prizadetostjo OŽ. Pri primarni okužbi s tem virusom (noricah) je zelo pogosta cerebelarna ataksija (pojavnost 1 na 4000 primerov), ki pa zaradi značilne klinične slike in neposredne povezanosti z noricami ne zahteva specifične virološke diagnostike. Difuzni encefalitis je veliko težji, vendar tudi mnogo redkejši zaplet noric in pogosteji zaplet pasovca (herpes zoster), še zlasti pri imunsko oslabljenih bolnikih (1, 5, 24).

V virološki diagnostiki nevroloških sindromov, povezanih z VZV, se je v preteklosti največ uporabljal dokaz intratekalne tvorbe specifičnih protiteles in veliko manj osamitev virusa iz likvorja zaradi slabe občutljivosti (1, 5, 24). Danes diagnostika temelji skoraj izključno na dokazu virusne DNA v likvorju s PCR (17, 25, 25). Pri interpretaciji rezultatov PCR je potrebna previdnost, saj so ugotovili, da pri praktično vseh bolnikih, ki prebolevalo pasovce, s PCR lahko dokažemo DNA VZV v likvorju, in to neodvisno od prizadetosti OŽ. Neprimerno bolj informativen je pozitiven rezultat PCR pri bolnikih, ki prebolevajo encefalitis in so brez značilnega izpuščaja (24, 25).

## **Humani virus citomegalije (CMV)**

CMV je pomemben povzročitelj encefalitisa pri imunsko oslabljenih bolnikih oz. meningoencefalitisa pri novorojenčkih s prijeno CMV-okužbo in izjemno redek povzročitelj encefalitisa pri imunsko odpornih bolnikih (26, 27). Diagnostika teh okužb temelji predvsem na dokazu DNA CMV v likvorju s PCR v kombinaciji s kvantitativnim določanjem virusnega bremena v plazmi. Najbolj zanesljiv dokaz CMV-bolezni je hiter porast virusnega bremena v plazmi za vsaj dva logaritma (26, 27).

## **Virus Epstein-Barr (EBV)**

EBV lahko, vendar redko, povzroča serozni meningitis, encefalitis in cerebelarno ataksijo pri imunsko odpornih bolnikih. Pri imunsko oslabljenih bolnikih se najpogosteje omenja kot povzročitelj limfoma OŽ pri bolnikih z aidsom (1, 28). V diagnostiki teh bolezni ima veliko vlogo PCR za dokaz DNA EBV v likvorju. Pri interpretaciji rezultatov je treba upoštevati, da je občutljivost metode PCR zelo visoka, specifičnost pa ne, saj so lažno pozitivni rezultati relativno pogosti. Tako kot pri drugih limfotropnih virusih je namreč prisotnost DNA EBV v likvorju pogost rezultat pri bolnikih brez znakov prizadetosti OŽ ali pri okužbah OŽ, povzročenih z drugimi mikroorganizmi (27–30). Pri limfomu OŽ je treba diagnostiko s PCR zato nujno dopolniti z drugimi diagnostičnimi metodami, zlasti z biopsijo možganov in imunohistokemijo (28). Pri virološki diagnostiki drugih zapletov okužbe z EBV, ki so povezani s prizadetostjo OŽ, se priporoča tudi kvantifikacija DNA EBV v likvorju in polni krvi, serumu ali plazmi, vendar natančne smernice na tem področju še niso izoblikovane (28). Tako si trenutno, podobno kot pri CMV, tudi pri diagnostiki okužb OŽ, povzročenih z EBV, pomagamo s kombinacijo dokaza DNA EBV v likvorju in spremeljanjem dinamike virusnega bremena v plazmi ali polni krvi.

## **Človeški herpes virus 6 (HHV-6)**

HHV-6 povzroča zelo pogosto vročinsko bolezni z izpuščaji pri majhnih otrocih (*eksantema subitum, roseola infantum* ali šesta otroška bolezen), pogosto pa ga povezujejo tudi s prizadetostjo OŽ tako pri imunsko sposobnih otrocih in odraslih kot pri imunsko oslabljenih bolnikih (29). Vloga HHV-6 pri okužbah OŽ je trenutno zagotovo precenjena, saj večinoma temelji na dokazu DNA HHV-6 v likvorju s PCR, ki je lahko samo posledica virusne integracije v gostiteljev kromosom in ne dejanske okužbe OŽ. Dokazano je namreč, da je HHV-6 edini herpesvirus, ki je sposoben integracije v gostiteljev kromosom in da ga v taki obliki najdemo pri približno 1–3 % ljudi (31–33). Če v likvorju dokažemo DNA HHV-6, moramo zato najprej ugotoviti, ali gre pri bolniku za kromosomsko integracijo virusa. To potrdimo z dokazom DNA HHV-6 s PCR v dlačnih mešičkih (največkrat obrvi), lahko pa tudi z visokim virusnim bremenom v serumu ( $\geq 3,5$  log kopij/ml) in/ali polni krvi ( $\geq 6,0$  log kopij/ml) (27–29). Dokaz DNA HHV-6 v likvorju je diagnostičen za okužbo OŽ samo, če ob tem izključimo kromosomsko integracijo virusa (31–33).

## **DRUGI VIRUSNI POVZROČITELJI OKUŽB OSREDNJEGA ŽIVČEVJA**

Med tipičnimi virusnimi povzročitelji okužb OŽ se v preglednih virih navajajo tudi virusi mumpsa, ošpic in rdečk, ki pa jih zaradi dolgoletnega obveznega cepljenja otrok proti tem virusom ter posledičnega zelo majhnega števila ali celo odsotnosti bolezni v našem okolju ne bomo podrobnejše predstavili. Opozorili bi samo na dejstvo, da zato, ker cepimo z živimi cepivimi, lahko pri posameznikih pride do okužb OŽ, povzročenih s cepilnimi sevi virusov, in celo do horizontalnega prenosa teh virusov na družinske člane (34).

## LITERATURA

1. Storch GA. Central nervous system infections. In: Storch GA, eds. *Essentials of diagnostic virology*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 37–58.
2. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2008. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/javne\\_datoteke/datoteke/798-Letnycoporociloc2008.pdf](http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/798-Letnycoporociloc2008.pdf)
3. Romero JR. Enteroviruses and parechoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Vol 2. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1392–404.
4. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull* 2006; 75–76(1): 1–14.
5. DeBiasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(4): 903–25.
6. Nolte FS. Case studies in cost effectiveness of molecular diagnostics for infectious diseases: pulmonary tuberculosis, enteroviral meningitis, and BK virus nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 43(11): 1463–7.
7. Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21(4): 283–6.
8. King RL, Lorch SA, Cohen DM, et al. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics* 2007; 120(3): 489–96.
9. Wikswo ME, Khetsuriani N, Fowlkes AL, et al. Increased activity of coxsackievirus B1 strains associated with severe disease among young infants in the United States, 2007–2008. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5): e44–51.
10. Seme K, Močilnik T, Komloš Fujs K, et al. GeneXpert Enterovirus assay: one-year experience in a routine laboratory setting and evaluation on three proficiency panels. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4): 1510–3.
11. Harvala H, Simmonds P. Human parechoviruses: biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol* 2009; 45: 1–9.
12. Harvala H, Robertson I, Chieochansin T, et al. Specific association of human parechovirus type 3 with sepsis and fever in young infants, as identified by direct typing of cerebrospinal fluid samples. *J Infect Dis* 2009; 199: 1753–60.
13. Leverson RE, Jantausch BA, Wiedermann BL, et al. Human parechovirus-3 infection emerging pathogen in neonatal sepsis. *Ped Infect Dis* 2009; 28: 545–7.
14. Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, et al. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 358–63.
15. Nix WA, Maher K, Johansson ES, et al. Detection of all known parechoviruses by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008; 46(8): 2519–24.
16. Jerome KR, Morrow RA. Herpes simplex viruses and herpes B virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Vol 2. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1523–36.
17. Aberle SW, Puchhammer-Stöckl E. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 1: S79–85.
18. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995; 171(4): 857–63.
19. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002; 34(8): 1154–7.
20. Schloss L, Falk KI, Skoog E, et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 2009; 81(8): 1432–7.
21. Landry ML, Greenwold J, Vikram HR. Herpes simplex type-2 meningitis: presentation and lack of standardized therapy. *Am J Med* 2009; 122(7): 688–91.
22. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1): 1–13.
23. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1996; 174(6): 1162–7.
24. Gershon AA, Jingxian C, Larusa P, et al. Varicella-zoster virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Vol 2. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1537–48.
25. Aberle SW, Aberle JH, Steininger C, et al. Quantitative real time PCR detection of varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in patients with neurological disease. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194(12): 7–12.
26. Hodinka RL. Human cytomegalovirus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Vol 2. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1549–63.
27. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; Suppl 2: 48A–56A.
28. Linde A, Falk KI. Epstein-Barr virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Vol 2. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1564–73.
29. Pellett PE, Tipples G. Human herpesviruses 6, 7, and 8. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Vol 2. Washington, D.C.: ASM Press; 2007. p. 1574–88.

30. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, et al. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma-herpesviruses. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(3): 237–48.
31. Ward KN, Leong HN, Nacheva EP, et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1571–4.
32. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, et al. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1298–304.
33. Leong HN, Tuke PW, Tedder RS, et al. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J Med Virol* 2007; 79(1): 45–51.
34. Tešović G, Poljak M, Lunar MM, et al. Horizontal transmission of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain: A report of three cases. *Vaccine* 2008; 26(16): 1922–5.



Tatjana Avšič - Županc<sup>1</sup>, Nataša Knap<sup>2</sup>, Miša Korva<sup>3</sup>, Stanka Lotrič - Furlan<sup>4</sup>

# Z vektorji preneseni virusni povzročitelji okužb osrednjega živčevja

*Vector-Transmitted Viral Infections of the Central Nervous System*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** virus klopnega meningoencefalitisa (KME), virus Zahodnega Nila (WN), virus Toscana (TOS), Slovenija

Klopi, komarji, in drugi členonožci prenašajo več kot 500 različnih virusov, ki jih imenujemo tudi arbovirusi. Za vsakega od njih je značilen svojstven življenski krog, ki vključuje naravnega gostitelja (ptice in različni sesalci) in členonožca, ki je vektor ali prenašalec virusa. Številni z vektorji preneseni virusi so povzročitelji okužb osrednjega živčevja in so glede na svoje naravne gostitelje in prenašalce tudi zemljepisno omejeni. V Sloveniji je najpomembnejši virus klopnega meningoencefalitisa (KME), ki je najpogosteji povzročitelj virusnih okužb osrednjega živčevja. V prispevku bomo poleg virusa KME na kratko predstavili še virus Zahodnega Nila (WN) in virus Toscana (TOS), kot možna z vektorji prenesena povzročitelja okužb osrednjega živčevja. Opisali bomo pristope k mikrobiološki prepoznavni njihove vloge pri okužbah osrednjega živčevja.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** tick – borne encephalitis virus (TBEV), West Nile virus (WNV), Toscana virus (TOSV), Slovenia

Arthropods such as ticks and mosquitoes carry over 500 different viruses called arboviruses. Each virus has a characteristic natural cycle involving a vertebrate reservoir host (various birds or mammals) and an arthropod vector. Many of them are involved in the etiology of CNS infections and are geographically limited with regard to their reservoir host and/or vector. Tick-borne encephalitis (TBE) is the most significant as well as the most frequent causative agent of CNS infections in Slovenia. In addition to TBE, West Nile virus (WN) and Toscana virus (TOS) will be briefly discussed as potential vector-transmitted viruses affecting the central nervous system. The microbiological methods used to recognize their role in CNS infections will also be described.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Tatjana Avšič - Županc, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Nataša Knap, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Miša Korva, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1525 Ljubljana.

<sup>4</sup> Prof. dr. Stanka Lotrič - Furlan, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japlejava 2, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Z vektorji preneseni virusi, arbovirusi, lahko okužijo nekatere vretenčarje (sesalce in ptice) in se hkrati razmnožujejo v členonožcih (arthropodih). Ti virusi se ne širijo iz vretenčarja na vretenčarja brez pomoči členonožca, ki igra vlogo vektorja. Vektorji (klopi, komarji, muhe, pršice) so kri sesajoči ektoparaziti vretenčarjev in se med sesanjem krvi viremične živali (naravni gostitelj virusa) tudi okužijo. Okuženi vektor lahko tako z vbodom prenese povzročitelja na novega občutljivega gostitelja. Arbovirusi ne povzročajo bolezni v vektorju in prav tako ne pri naravnih gostiteljih, so pa nekateri med njimi pomembni povzročitelji bolezni pri ljudeh. Arbovirusi povzročajo pri človeku multisistemsko okužbo in se razmnožujejo v žilnem endoteliju, osrednjem živčevju, koži in mišicah (1).

Številni z vektorji preneseni virusi so povzročitelji okužb osrednjega živčevja in so glede na svoje naravne gostitelje in prenašalce (vektorje) tudi zemljepisno omejeni. Ker sestavljajo Slovenijo raznovrstni habitati in ekološke niše, je naš živiljenjski prostor ugodna biogeografska podlaga za živiljenje raznovrstnih arbovirusov (2). Med njimi je v Sloveniji najpomembnejši virus klopnega meningoencefalitisa, ki je najpogostejši povzročitelj virusnih okužb osrednjega živčevja. V prispevku bomo poleg virusa KME na kratko predstavili še virus Zahodnega Nila in virus Toscana, kot možna z vektorji prenesena povzročitelja okužb osrednjega živčevja. Opisali bomo pristope k mikrobiološki prepoznavi njihove vloge pri seroznem meningitisu.

## VIRUS KLOPNEGA MENINGOENCEFALITISA

Virus klopnega meningoencefalitisa iz družine *Flaviviridae* je eden od pomembnih povzročiteljev vnetij osrednjega živčevja v Evropi in povzroča bolezen klopnih meningoencefalitis (KME). Virus KME se v naravi vzdržuje v naravnih gostiteljih, predvsem mali sesalcih. Klopi se okužijo z virusom pri hrانjenju na viremičnih gostiteljih, preko kože okuženega gostitelja ali pri sočasnem hrانjenju z okužnim klopom (angl. *co-feeding*). Pri ljudeh je

najpogostejši vzrok okužbe vbod okuženega klopa (3).

Podobno kot ostali virusi iz družine *Flaviviridae* je virus KME srednje velik virus (premer 40–50 nm) s kubično simetrično kapsido, obdano z lipidno ovojnico. Genom virusa predstavlja pozitivno polarna enovijačna, 11.000 baz dolga molekula RNA. Virusna RNA vsebuje zapise za tri strukturne (C, pre-M in E) ter sedem nestrukturnih (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5) virusnih beljakovin. Najbolj raziskana je glikozilirana ovojnična beljakovina E, ki je glavna tarča nevtralizirajočih protiteles. Poleg tega ima vlogo pri več pomembnih procesih, kot so vezava s celičnim receptorjem in zlitije virusne ovojnico z membrano endocitotskega mešička. Zato tudi ni presenetljivo, da imajo mutacije v zapisu za to beljakovino velik vpliv na patogenezo virusne okužbe (4). Virus KME delimo na tri podtip: evropski, daljnovenzhodni in sibirski podtip, glede na genetske in antigenske lastnosti, vektor in zemljepisno zastopanost (5).

V Sloveniji, kjer poznamo bolezen že šest desetletij, kroži centralno evropski podtip virusa KME, ki ga prenašajo klopi vrste *Ixodes ricinus*. Ker je KME naravnožariščna okužba, se virus KME v naravi ohranja na endemičnih območjih. Naravna žarišča v Sloveniji so različnih jakosti: od visoko aktivnih (Mozirje, Kranj), do nizko aktivnih (Škofja Loka, Ilirska Bistrica) ali celo latentnih, kjer okužba z virusom KME ni verjetna. Najbolj aktivna žarišča so na območju alpskega in dinarskega pokrajinskega tipa (2, 6). Število obolelih s KME v Sloveniji iz leta v leto precej niha. Ta nihanja v stopnji obolevanja so ovisna od bioekoloških dejavnikov, ki pogojujejo aktivnost klopor, pa tudi od vremenskih sprememb (7, 8). Večina okuženih z virusom KME najverjetneje ne zboli, kar dokazuje velika prekužnost prebivalstva endemičnih področij (2). Kljub temu v Sloveniji vsako leto zboleli 200–300 ljudi. Število prijavljenih primerov KME je bilo od leta 1997 do leta 2007 najvišje v Ljubljanski regiji (954), sledi ji Kranjska (611) ter Celjska (373) in Mariborska regija (246). S povprečno stopnjo incidence 13,5/100.000 prebivalcev sodi Slovenija v sam vrh obolevnosti s KME v Evropi (9, 10).

Večina okužb z virusom KME poteka asimptomatsko (3). Pri vsaj dveh tretjinah bol-

nikov, ki kažejo prizadetost osrednjega živčnega sistema, pa je potek bolezni dvofazen. Prva faza bolezni se pojavi v prvih dveh tednih po okužbi z virusom. Simptomi prve faze trajajo približno en teden, so neznačilni in spominjajo na gripo: vročina, glavobol, slabo počutje, slabost, utrujenost in bolečine v trebuhu. Sledi simptomov prosto obdobje, ki traja približno en teden, nato nenadno nastopi druga faza bolezni s kliničnimi znaki meninitisa, meningoencefalitisa ali meningoencefalomielitisa. Značilni simptomi in tej fazi so: visoka vročina, močan glavobol, huda slabost, otrdelost vratu in bruhanje. Akutna faza bolezni lahko traja tudi več tednov. Večina bolnikov si po preboleli bolezni popolnoma opomore, 10–20% bolnikov pa ima dolgotrajne ali celo trajne posledice, kot so trajne paralize ali pareze udov. Smrtnost je 1–2%) (3, 5, 11–13).

Okužbo s KME je mogoče natančno potrditi le z mikrobiološkimi metodami, saj so klinični znaki bolezni pogosto neznačilni in nezadostni za postavitev diagnoze. Za hitro diagnostiko KME so danes najprimernejše različne serološke metode, ki temeljijo na dokazovanju specifičnih protiteles razreda IgM in IgG. Najbolj široko uporabljena je encimsko imunsko metoda (EIA), ki je hitra in visoko občutljiva. Z metodo EIA lahko dokažemo specifična protitelesa IgM in običajno tudi IgG že v prvem serumskem vzorcu bolnika, saj so le-ta prisotna v začetku druge faze bolezni, ob prizadetosti osrednjega živčevja. Intratekalno tvorbo specifičnih protiteles IgM in IgG lahko dokažemo tudi v likvorju, vendar nekoliko kasneje kot v serumu in v nižjih koncentracijah (14–16). Pri serološki diagnostiki KME je treba upoštevati določena dejstva, zato je tolmačenje rezultatov včasih zahteveno. Namreč, bolniki, ki so (ali so bili) morda okuženi z drugimi flavivirusi (npr. virus Dengga, virus Zahodnega Nila) ali so bili cepljeni proti rumeni mrzlici, imajo protitelesa, ki so navzkrižno reaktivna s protitelesi IgG virusa KME. Prav tako je možno v serumu oseb, ki so se cepile proti KME, zaslediti protitelesa IgM še nekaj mesecev po cepljenju (16). Zato je pomembna dobra anamneza bolnika in kvalitetna komunikacija med mikrobiologom in klinikom. Serološke preiskave so lahko v prvi fazi bolezni tudi negativne (14, 17, 18).

Za neposredni dokaz okužbe je še vedno »zlatna« metoda poskus osamitve virusa iz kužnin bolnika (19, 20). V novejšem času se vse bolj uveljavljajo različice metod verižne reakcije s polimerazo (RT-PCR v realnem času), ki so visoko občutljive, specifične in hitre. Vendar je njihova uporaba v rutinski diagnostiki okužb z virusom KME omejena. Glavni razlog je kratkotrajna viremija, pri čemer virus ob pojavi nevroloških simptomov in specifičnih protiteles v vzorcih bolnikov ni več dokazljiv (14, 15, 17, 18). Rezultati lastne študije kažejo, da je diagnostika okužbe z virusom KME z metodo RT-PCR uspešna pred pojavom protiteles v zgodnji fazni bolezni. Zato je uporaben pripomoček v rutinski diagnostiki, predvsem pri diferencialni diagnozi raznih bolezni po vbodu klopa, kar je pomembno na območjih, kjer je endemičnih več bolezni, katerih povzročitelje prenašajo klopi (18, 21).

## VIRUS ZAHODNEGA NILA

Virus Zahodnega Nila (WN – West Nile) spada v družino *Flaviviridae* in je med vsemi flavivirusi, ki jih prenašajo komarji, zemljepisno najbolj razširjen. V naravi se ohranja v krogu med pticami in komarji (običajno iz roda *Culex*), izjemoma se lahko okužijo tudi klopi. Ljudje in konji so za okužbo z virusom WN doveztni, vendar niso primerni gostitelj, zato veljajo za naključne gostitelje. WN je endemičen na Bližnjem vzhodu, v tropskih in subtropskih delih Afrike, na jugovzhodu Azije ter v ZDA, na Karibih in v Kanadi. V poletnih mesecih povzroča epidemije pri ljudeh in konjih v nekaterih sredozemskih deželah (22–24). V Evropi so izbruhi virusa WN prostorsko in časovno omejeni fenomeni. Pojavijo se nenapovedano, četudi so na določenem področju zagotovljeni vsi pogoji. O izbruhih virusa WN pri ljudeh in konjih so poročali iz Romunije (1996–2000) in Francije (2003) (23). V letu 2008 pa se je epidemiološka slika virusa WN v Evropi začela spremnijati. O več humanih primerih z nevrološko simptomatiko so namreč istočasno poročali v Italiji (2 primer), na Madžarskem (3 primeri) in v Romuniji (14 primerov) (25, 26).

Virus WN je predstavnik skupine virusov, v rodu Flavivirus, družine *Flaviviridae*, ki jih

prenašajo komarji. Po zgradbi in morfoloških značilnostih je podoben ostalim predstavnikom flavivirusov (npr. virusu KME). Gleda na genetske in antigenske lastnosti delimo virus WN v dve (filo)genetski liniji: linijo 1 sestavljajo virusni sevi, ki so najbolj razpršeni in vpleteni v največje epidemije; linijo 2 pa predstavljajo virusni sevi, ki so v Afriki in so jih nedavno odkrili tudi v Evropi (24, 27, 28).

Pri ljudeh poteka večina okužb z virusom WN brez kliničnih znakov. Pri približno 20 % okuženih se razvije vročica WN, ki jo označimo kot blago vročinsko bolezen z limfadenopatijo in izpuščajem. Nevroinvasivna oblika okužbe z virusom WN je redka (<1 %) in ima znake meningitisa, encefalitisa ali meningoencefalitisa. Delež smrtnih primerov nevroinvasivne oblike variira od 4–14 % in je lahko tudi 30 % pri bolnikih, starejših od 70 let, in tistih, ki imajo kakšno osnovno kronično bolezen ali imunsko pomanjkljivost. Podobno kot pri bolnikih s KME opažajo, da ima sorazmerno velik delež bolnikov s hudo prizadetostjo osrednjega živčevja dolgotrajne posledice: utrujenost, motnje spomina, težave s hojo in depresijo (22, 23).

Ker poteka večina okužb z virusom WN asimptomatsko in je tudi sicer klinična slika pestra, je za potrditev natančne diagnoze potrebna mikrobiološka preiskava. Laboratorijska diagnoza temelji na dokazu specifičnih protiteles IgM v likvorju; ali dokaz visokega titra specifičnih protiteles IgM in tudi protiteles IgG v serumu pri bolnikih z združljivo klinično sliko. V ta namen se v rutinski diagnostiki uporablja občutljiva in specifična metoda EIA. Če dokažemo specifična protitelesa IgM in IgG le v serumu, je treba vzorec dodatno testirati s potrditveno metodo – npr. z nevtralizacijskim testom. Zadostuje tudi dokaz serokonverzije oz. porast titra protiteles, kadar imamo na voljo parna serum-ska vzorca. Poleg poskusa osamitve virusa na celičnih kulturah lahko neposredno ugotavljamo virusno okužbo z različicami metod RT-PCR z dokazom virusne RNA v likvorju, kadavrskem tkivu ali krvi bolnika. Slednje le v zelo zgodnji fazi bolezni, saj je čas viremije zelo kratek. V sosednjih državah Avstriji in Madžarski so znamenom, da bi zagotovili čim hitrejšo potrditev okužbe z virusom WN, uvedli v redni diagnostični seznam tudi virus WN

pri vseh bolnikih z okužbo osrednjega živčevja (26, 28).

Podatkov o okužbi ljudi z virusom WN v Sloveniji do zdaj ni bilo. Rezultati naše seroepidemiološke raziskave, ki smo jo pred leti opravili pri gozdnih delavcih, so pokazali, da je pogostost okužbe z virusom WN sorazmerno velika, saj znaša v povprečju 6,8 %. Najvišjo stopnjo prekuženosti smo opazili pri gozdarjih na področjih Sežane (14,3 %), Ilirske Bistrike (11,6 %) in Vrhnik (16,3 %) (2). Čeprav je treba rezultate študije tolmačiti z zadržki, saj je imelo približno 80 % preiskovancev istočasno tudi specifična protitelesa IgG proti virusu KME, podatki jasno kažejo na aktivnost virusa WN v Sloveniji.

## VIRUS TOSCANA

Virus Toscana (TOS) sodi v rod Phlebovirus, ki je del družine *Bunyaviridae*. Flebovirusi sodijo med arboviruse, ki jih na ljudi ali živali prenašajo členonožci. V rod, ki ga delimo v dve antigenski skupini, uvrščamo 37 virusov oziroma 68 virusnih serotipov, od katerih jih 8 povezujemo z boleznimi pri ljudeh (29, 30). Vretenčarji se s flebovirusi okužijo z vodom samice peščene muhe iz rodu *Phlebotomus*, lahko pa jih prenašajo tudi nekatere vrste komarjev. O naravnem rezervoarju virusa je malo znanega, najverjetneje prenos in ohranjanje virusa v naravi zagotavlja prenašalec, v katerem se virus prenaša spolno ter tudi transovarialno (31). Flebovirusi so razširjeni v Afriki, Južni in Severni Ameriki, srednji Aziji ter v Evropi, in sicer predvsem v sredozemskem prostoru.

V Evropi so pomembni trije flebovirusi: virus Sandfly Sicilian (SFS), virus Sandfly Naples (SFN) in virus TOS (29). SFS in SFN sta zemljepisno najbolj razširjena flebovirusa in povzročata mrzlico flebotomus ali mrzlico papatači. To je bolezen, ki spominja na influenco, traja tri do štiri dni, dihala niso prizadeta. Značilen je eritem na obrazu, vratu in prsih, včasih ga spremljajo tudi vnete očesne veznice, splošna slabost in bolečine v križu ter spodnjih udih. Bolezen ni nikdar smrtna. Čeprav sta si virusa med seboj docela različna in ne dajeta navzkrižne imunosti, ju po kliničnih znakih bolezni, ki jo povzročata, ne moremo razlikovati (30, 31).

Virus TOS, ki je tretji predstavnik flebovirusov, pomembnih v humani patologiji, so prvič osamili leta 1971 iz peščene muhe *P. perniciosus* v Italiji. Dvajset let kasneje pa so osamili virus TOS iz likvorja bolnika s pri-zadetostjo osrednjega živčevja ter iz možgano-v netopirja *Pipistrellus kuhlii*. Pri prebivalcih italijanske pokrajine Toscana so dokazali visoko prevalenco protiteles proti virusu TOS (31).

Okužba z virusom TOS je lahko asimptomatska ali pa je potek bolezni zelo težak in se po okužbi osrednjega živčnega sistema razvije meningitis oziroma meningoencefalitis. Večina okužb je v poletnih mesecih, ko je aktivnost prenašalca virusa največja (29, 31, 32). Virus TOS ima vse bolj prepoznavno vlogo pri okužbah osrednjega živčnega sistema ne le v Italiji, temveč na celotnem sredozemskem območju. Tako v svetu kot tudi v Sloveniji je malo zdravnikov pozornih na ta virus kot vzrok meningoencefalitisa ali meningitisa, zato verjetno veliko primerov okužb s flebovirusi ostaja neodkritih (30, 31).

Mikrobiološko lahko okužbo z virusom TOS dokažemo posredno z dokazom specifičnih protiteles, ki se po okužbi pojavi v serumu in likvorju bolnika. Za dokaz specifičnih protiteles razreda IgM in IgG uporabljamo metodo EIA in posredno imunofluorescenčno metodo (IFT). Akutno flebovirusno okužbo potrdimo z dokazom specifičnih protiteles

IgM v likvorju, s serokonverzijo oz. porastom titra protiteles IgG. Pri vrednotenju rezultatov moramo upoštevati navzkrižno reaktivnost med različnimi flebovirusi, npr. TOS in SFN. Neponredno dokazujemo okužbo s flebovirusi s poskusom osamitve virusa na primeri celični kulturi ali vse pogosteje z metodo RT-PCR (31, 32). Za potrditev suma okužbe z virusom TOS smo nedavno v našem laboratoriju uvedli metodo RT-PCR v realnem času, ki omogoča dokaz virusne RNA v likvorju in krvi bolnikov še pred pojavom protiteles.

Podatkov o akutni okužbi s flebovirusi v Sloveniji ni. Rezultati naše seroepidemiološke raziskave, ki smo jo pred leti opravili pri gozdnih delavcih, so pokazali, da je pogostost okužbe z virusom SFN 1,2 % in z virusom SFS 1,4 %. Pri ugotavljanju pogostosti okužbe gozdnih delavcev z virusom TOS smo v povprečju ugotovili protitelesa v 2,5 %. Najvišjo prevalenco protiteles smo zasledili na področjih Sežane (6,7 %), Postojne (5,2 %) in Ilirske Bistrice (4,9 %) (2).

Izsledki naše raziskave kakor tudi podatek, da je prenašalec flebovirusov v Sloveniji prisoten (32), govorijo v prid domnevi, da je najverjetnejše za določen delež etiološko neopredeljenih virusnih okužb osrednjega živčevja v Sloveniji odgovoren virus TOS.

## LITERATURA

1. Labuda M, Nuttall PA. Tick-borne viruses. Parasitology 2004; 129 Suppl: S221–45.
2. Avšič-Županc T, Petrovec M, Jelovšek M, et al. Medically important arboviruses in Slovenia. Zdrav Vestn 1995; 64 Suppl 3: 15–9.
3. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. J Gen Virol 2009; 90 (Pt 8): 1781–94.
4. Heinz FX, Allison SL. Flavivirus structure and membrane fusion. Adv Virus Res 2003; 59: 63–97.
5. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. Infect Dis Clin North Am 2008; 22 (3): 561–75.
6. Kraigher A, Hočevar-Grom A, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2002. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2004.
7. Randolph SE, Asokliene L, Avsic-Zupanc T, et al. Variable spikes in tick-borne encephalitis incidence in 2006 independent of variable tick abundance but related to weather. Parasit Vectors 2008; 1 (1): 44.
8. Knap N, Durmisi E, Saksida A, et al. Influence of climatic factors on dynamics of questing Ixodes ricinus ticks in Slovenia. Vet parasitol 2009; 164 (2–4): 275–81.
9. Kraigher A, Sočan M, Paragi M, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2008. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009.
10. Donoso Mantke O, Schadler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. Euro Surveill 2008; 13 (17): pii 18848.
11. Jereb M, Muzlovic I, Avsic-Zupanc T, et al. Severe tick-borne encephalitis in Slovenia: epidemiological, clinical and laboratory findings. Wien Klin Wochenschr 2002; 114 (13–14): 623–6.

12. Logar M, Bogovic P, Cerar D, et al. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 (21–22): 702–7.
13. Arnez M, Luznik - Bufon T, Avsic - Zupanc T, et al. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (12): 1078–83.
14. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S36–40.
15. Donoso Mantke O, Aberle SW, Avsic - Zupanc T, et al. Quality control assessment for the PCR diagnosis of tick-borne encephalitis virus infections. *J Clin Virol* 2007; 38 (1): 73–7.
16. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371 (9627): 1861–71.
17. Schwaiger M, Cassinotti P. Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA. *J Clin Virol* 2003; 27 (2): 136–45.
18. Saksida A, Duh D, Lotric - Furlan S, et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005; 33 (4): 331–5.
19. Avšič - Županc T, Poljak M. Uporaba metod molekularne virologije pri raziskovanju etiologije klopnega meningoencefalitisa. Klopní meningoencefalitis. Bedjaničev simpozij; 1993; Zdravilišče Dobrna. Infektoška sekcija SZD in Infekcijski oddelki bolnišnice Celje; 1993. p. 61–6.
20. Avsic - Zupanc T, Poljak M, Maticic M, et al. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterisation of virus strains. *Clin Diagn Virol* 1995; 4 (1): 51–9.
21. Lotric - Furlan S, Petrovec M, Avsic - Zupanc T, et al. Concomitant tickborne encephalitis and human granulocytic ehrlichiosis. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (3): 485–8.
22. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, et al. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 (9): 519–29.
23. Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 (3): 147–56.
24. Kramer LD, Styler LM, Ebel GD. A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annu Rev Entomol* 2008; 53: 61–81.
25. Barzon L, Squarzon L, Cattai M, et al. West Nile virus infection in Veneto region, Italy, 2008–2009. *Euro Surveill* 2009; 14 (31): pii 19289.
26. ECDC. Expert Consultation on West Nile virus infection. Meeting report; 2009 Apr 21–22; Stockholm. European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.
27. Bakonyi T, Ivanics E, Erdelyi K, et al. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (4): 618–23.
28. Dauphin G, Zientara S. West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine* 2007; 25 (30): 5563–76.
29. Dionisio D, Esperti F, Vivarelli A, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16 (5): 383–8.
30. Weidmann M, Sanchez-Seco MP, Sall AA, et al. Rapid detection of important human pathogenic Phleboviruses. *J Clin Virol* 2008; 41 (2): 138–42.
31. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari JM, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (11): 1657–63.
32. Semenza JC, Menne B. Climate change and infectious diseases in Europe. *The Lancet Infect Dis* 2009; 9 (6): 365–75.

Alenka Horvat Ledinek<sup>1</sup>, Saša Šega Jazbec<sup>2</sup>, Uroš Rot<sup>3</sup>

## Postinfekcijski encefalomielitis

*Postinfectious Encephalomyelitis*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** akutni diseminirani encefalitis, lumbalna puncija, kortikosteroidi, imunoglobulini, plazmafereza, prognoza

Akutni diseminirani encefalomielitis je akutno, vnetno, monofazno, demielinizirajoče obolenje osrednjega živčevja. Nastanek je največkrat vezan na prebolelo okužbo z različnimi virusi ali bakterijami ali pa na različne oblike cepljenja. Razvoj simptomov je akuten, s splošnimi znaki vnetja kot tudi s sliko encefalopatične in pridruženimi žariščnimi nevrološkimi izpadmi. Pri postavitevi diagnoze si pomagamo s klinično sliko, magnetnoresonančnim slikanjem in lumbalno puncijo. Zdravilo prvega izbora so kortikosteroidi, v kolikor ni ustreznega odgovora na zdravljenje, pa lahko izbiramo med intravenskimi imunoglobulinimi ali plazmaferezami. Popolno okrevanje lahko pričakujemo med 50–75 % obolelih.

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** acute disseminated encephalomyelitis, lumbar puncture, corticosteroids, immune globulin, plasma exchange, prognosis  
Acute disseminated encephalomyelitis is a neurological disorder characterized by inflammation of the brain and spinal cord caused by damage to the myelin sheath. Acute disseminated encephalomyelitis may occur in association with a viral or bacterial infection, as a complication of vaccination, or without a preceding cause. Onset of the disorder is sudden. The symptoms, which vary among individuals, may include headache, coma, seizures, stiff neck, fever, ataxia, optic neuritis, transverse mielitis, monoparesis, and hemiplegia. The gold standard for diagnosis is MRT and lumbar puncture. The first line treatment is with a high dose of corticosteroids, while treatment with immunoglobulin and with plasmapheresis is the second line treatment. Full recovery is seen in 50–75% of patients.

<sup>1</sup> Asist. mag. Alenka Horvat Ledinek, dr. med., Klinični oddelok za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Doc. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med., Klinični oddelok za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Doc. dr. Uroš Rot, dr. med., Klinični oddelok za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana.

## UVOD

Akutni diseminirani encefalomielitis (ADEM) je akutno, vnetno, monofazno, demielinizirajoče obolenje osrednjega živčevja (OŽ). Nastanek ADEM-a je največkrat vezan na prebolelo okužbo z različnimi virusi ali bakterijami ali pa na različne oblike cepljenja (tabela 1) (1, 2).

Natančna pojavnost ADEM-a v Sloveniji ni znana. Več kot 80 % obolelih je otrok starih do 10 let (3, 4). Tveganje za obolenost se med spoloma ne razlikuje (3, 4). Povečana pojavnost ADEM-a je v zimskem in jesenskem času. V preteklosti je bil ADEM zelo pogost zaplet otroških bolezni (rdečke, norice, ošpice), z visoko umrljivostjo, v zadnjih letih pa je nastanek ADEM-a mnogo pogosteje vezan na nespecifične, virusne okužbe zgornjih dihal. Umrljivost je manj kot 2 % (4–6). Pri 5 % vseh obolelih je vzrok za nastanek cepljenje (4–6).

## PATOGENEZA IN PATHOLOGIJA ADEM-A

Natančna patogeneza nastanka ADEM-a ni znana. Avtoimunski odgovor je sprožen z zunanjim dražljajem pri genetsko občutljivih

Tabela 1. Infekcijski vzroki za ADEM.

<b>Virusi</b>	Virus ošpic (1 : 1000), Virus noric (< 1 : 10000), Virus rdeček (< 1 : 20000), Redko: virus influenza, virus mumpsa, virus Epstein-Barr, virus citomegalije, adenovirusi, enterovirusi, virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus herpes simplexka, humani herpesvirus 6, HIV.
<b>Bakterije</b>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Borellia burgdorferi sensu lato</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Leptospira</i> spp.
<b>Cepiva</b>	Davica, Tetanus, Steklina, Oslovska kašelj, Otroška ohromelost, Ošpice, Črne koze.

osebah (7). Mielinski avtoantigeni, kot so mielinski bazični protein, proteolipidni protein, mielinski oligodendrocytični protein, imajo enake genske determinante kot mikrobeni povzročitelji okužb (molekularna mimikrimija). Drug mehanizem nastanka, ki lahko pripelje do ADEM-a, pa je nespecifična aktivacija avtoreaktivnih celic T (8, 9).

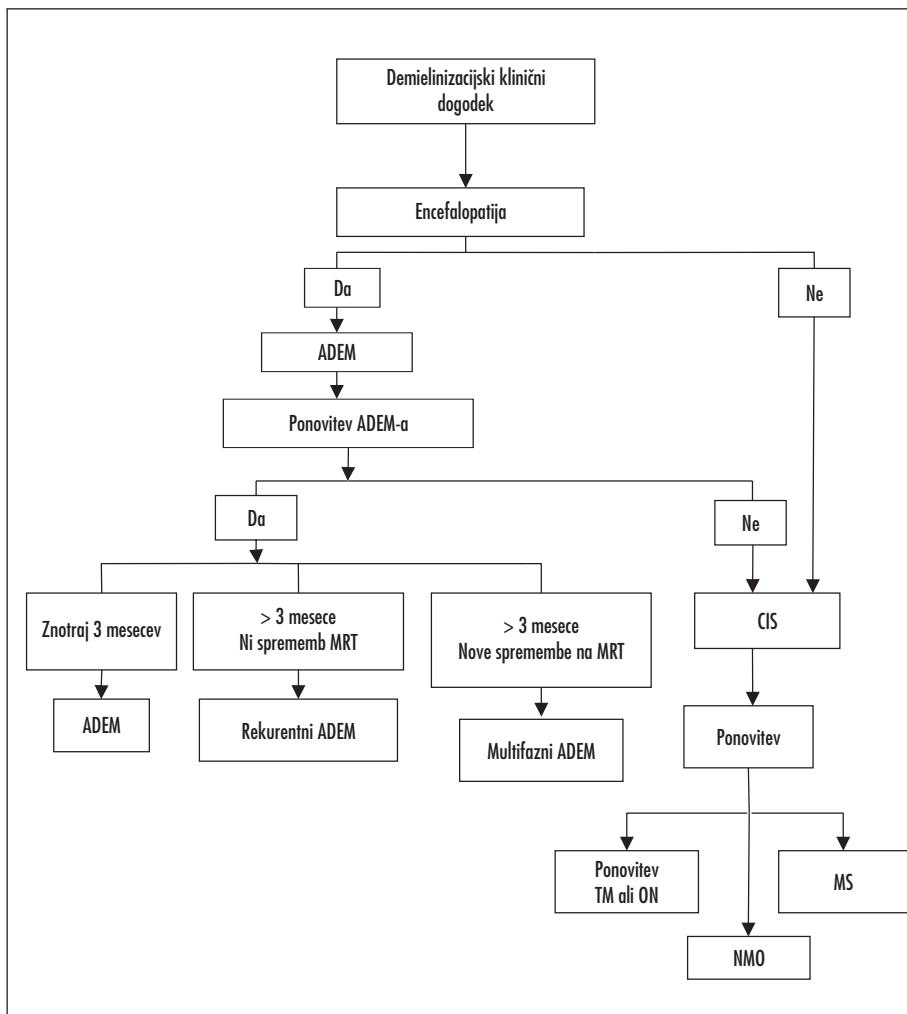
Glavna patološka značilnost ADEM-a so področja perivaskularnih celičnih infiltratov (prevladujejo limfociti in makrofagi), s pridruženo demielinizacijo. Spremembe so pretežno v beli, lahko pa jih najdemo tudi v sivi možgancovini, bazalnih ganglijih in talamusu (10–12).

## KLINIČNA SLIKA ADEM-A

Splošno slabo počutje in vročinsko stanje je prisotno pri 50–75 % obolelih 4 tedne pred nastankom nevroloških simptomov bolezni. Po cepljenju se po 4–14 dneh pojavijo znaki prizadetosti OŽ (3, 6).

Klinična slika encefalopatije se razvije hitro skupaj z multifokalnimi nevrološkimi simptomimi in znaki. Motnje zavesti so lahko od somnolence do kome. Najpogosteji znaki prizadetosti OŽ so hemipareza (50–75 %), ataksija (35–60 %), prizadetost možganskih živcev (35–40 %), najpogosteje vidnega živca. Prizadetost hrbtnenjače se kaže kot transverzni mielitis, z ohlapno paraparezo in s senzibilitev nivojem. Epileptični napadi so prisotni pri 20 % bolnikov. Motnje govora, nehotni gibi in motnje občutljivosti so zelo redki (4–6, 13, 14). V večini primerov je potek bolezni monofazen in lahko traja do tri meseca (6). Novi simptomi bolezni ali nihanja znotraj treh mesecev se štejejo za začetne simptome oziroma znake bolezni (slika 1). Zelo redek je remitenten potek bolezni, s pojavom novih simptomov tri mesece po začetku bolezni in mesec dni po zaključku zdravljenja s kortikosteroidi. Ob ponovitvi ne ugotavljamo dinamike v številu sprememb na magnetnoresonančni tomografiji (MRT) (6, 7).

Akutni hemoragični encefalomielitis je prav tako akutno hemoragično demielinizacijsko obolenje OŽ (akutni hemoragični levkoencefalitis, akutni hemoragični encefalomielitis in akutni nekrozantni hemoragični levkoencefalitis Weston Hurts). Klinična slika je zelo podobna ADEM-u, le da je potek bolezni zelo hiter in prognoza veliko slabša (13).



Slika 1. Diagnoza demielinizacijskega kliničnega dogodka (ADEM – akutni diseminirani encefalomielitis, MDEM – multifazni diseminirani encefalomielitis, CIS – klinično izoliran sindrom, NMO – nevromielitis optika, MS – multipla skleroza, TM – transverzni mielitis, ON – optični nevriti).

## DIAGNOZA ADEM-A

### Laboratorijske preiskave krvi

Med laboratorijskimi preiskavami lahko najdemo nespecifične znake vnetja, levkocitozo, pospešeno sedimentacijo in povišan C-reaktivni protein (5).

### Preiskave možganske tekočine

Pri veliki večini bolnikov pričakujemo limfocitno pleocitozo. Povprečno število limfocitov

je  $1000/\text{mm}^3$ , proteini so zvišani do  $> 1 \text{ g/l}$ . Glukoza je v likvorju normalna. Pri nekaterih bolnikih najdemo v možganski tekočini oligoklonalne trakove kot znak intratekalne sinteze imunoglobulinov. Znakov aktivne okužbe v možganski tekočini ni (3, 5, 7).

### Elektroencefalogram (EEG)

EEG ni diagnostična preiskava. S preiskavo lahko dokažemo spremembe, združljive z encefalopatijo in epileptogena žarišča (7).

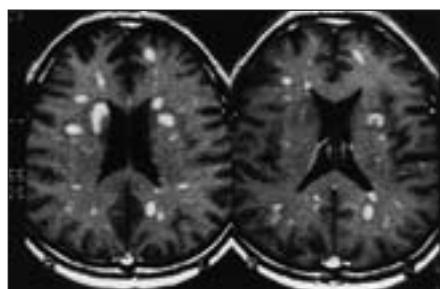
## Magnetnoresonančna tomografija (MRT)

Slikanje z MRT vključuje T2, FLAIR in postkontrastno sekvenco T1. Spremembe, vidne na MRT glave, so običajno asimetrične in na sekvenci T2 hiperintenzivne. Največkrat spremembe najdemo subkortikalno, v beli možganovini, pa tudi v zadnji kotanji in možganskem deblu (slika 2 in slika 3). Spremembe lahko najdemo tudi v sivi možganovini, najpogosteje v bazalnih ganglijih in talamusu. Nekatere od sprememb se lahko obarvajo tudi s kontrastnim sredstvom. Zelo redko sta pripravljena korpus kalozum in periventrikularno področje. Nekatere spremembe se obarvajo s kontrastnim sredstvom (15–17).

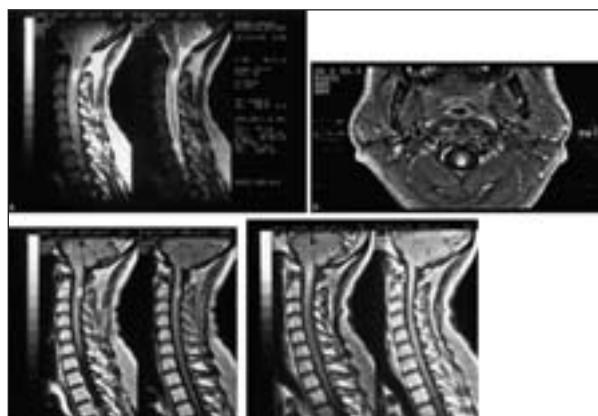
## DIFERENCIALNA DIAGNOZA ADEM-A

Ob sumu, da gre za ADEM, je treba pomisliti tudi na druge bolezni (6, 7):

- multipla skleroza,
- vaskulitis,



Slika 2. Hiperintenzivne spremembe T2 v beli možganovini.



Slika 3. Hiperintenzivne spremembe T2 v hrbtnjači.

- reverzibilna posteriorna levkoencefalopatijska bolezen,
- nevrosarkoidoza,
- mitohondrijska encefalopatijska bolezen,
- levkodistrofije.

## ZDRAVLJENJE ADEM-A

Zlato pravilo zdravljenja ADEM-a so visoki odmerki kortikosteridov intravensko (do 1000 mg dnevno, 3–5 dni). Zdravljenje nato nadaljujemo s kortikosteroidi v peroralni oblikah. Dolžina zdravljenja s peroralnim kortikosteridom ni jasno določena. Rezultati dveh raziskav so pokazali, da so bolniki, zdravljeni s peroralnim kortikosteroidom tri tedne, pogosteje utrpeli novo poslabšanje bolezni, kot tisti, ki so bili zdravljeni več kot tri tedne (5).

## Imunoglobulini

Za zdravljenje z intravenskim dajanjem imunoglobulinov (ivIg) se odločimo zelo redko pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s kortikosteroidi ni bilo uspešno. Raziskav, ki bi primerjale uspešnost zdravljenja z ivIg, plazmaferezami ali kortikosteroidi, ni (7).

## Plazmafereze

Tudi za zdravljenje s plazmaferezami se odločamo, ko ni bilo odgovora na zdravljenje s kortikosteroidi. Retrospektivna raziskava je pokazala, da je zdravljenje s plazmaferezo in intravenskim kortikosteroidom še zlasti uspešno pri bolnikih z znaki prizadetosti možganov in hrbtnjače. Priporočeno število plazmaferez je šest (17).

## PROGNOZA ADEM-A

Pri veliki večini bolnikov je okrevanje popolno, običajno v 6 mesecih. V Argentini so opravili raziskavo, v kateri so spremljali 84 otrok, starih povprečno 6,6 leta. Kar 75 otrok (89%) ni imelo nevroloških izpadov, preostali pa so imeli le blage nevrološke izpade; blago hemiparezo, blag upad vida, blage kognitivne motnje (4).

## PRIKAZ PRIMERA

17-letni dijak desničar je dobil nenadoma visoko temperaturo in se na splošno slabo počutil. Po dveh tednih so se pojavile mišična nemoč, motnje mokrenja in parastezije po stopalih, ki so se postopoma širile navzgor. Teden dni pozneje sta se pojavila meglem vid na obe očesi in motnja zavesti. Ob sprejemu je zdravnik ugotovil somnolenco, meglem vid brez sprememb na očesnem ozadju, parezo levice in ohlapno parezo spodnjih udov s senzibilitetnim nivojem za dotik in bolečino v višini šestega prsnega vretanca.

Zaradi suma na postinfekcijski encefalitis smo opravili lumbalno punkcijo. V možganski tekočini je bilo povišano število limfocitov (13), proteini so bili mejno povišani na 0,46 g/l. Mikrobiološke preiskave likvorja so bile negativne. Laboratorijske preiskave krvi so bile v mejah normalnega. Mikrobiološke preiskave krvi so pokazale povišan titer protiteles proti virusu citomegalije (CMV), IgM 1,10 IU/ml, IgG 99,3 U/ml. V možganski

tekočini virus ni bil izoliran. MRT glave in hrbtenjače je pokazal razsežne demielinizacijske spremembe obojestransko frontotemporalno, okcipitalno, v možganskem deblu in hrbtenjači. Po aplikaciji kontrastnega sredstva se nobena od sprememb ni obarvala. Odločili smo se za zdravljenje najprej z intravenskimi infuzijami kortikosteroidov, nato pa še s kortikosteroidi per os.

Po mesecu dni smo ob odhodu domov v nevrološkem statusu ugotavljni le blago latentno parezo desnice in blago ataksijo levih udov. Kognitivnih motenj ni bilo, preostali nevrološki status je bil v mejah normalnega. Po dveh mesecih je bolnik prišel na kontrolni pregled, nevrološki pregled je bil v mejah normalnega.

## KOMENTAR IN SKLEP

Z opisanim primerom smo želeli prikazati obravnavo bolnika z ADEM-om. Okužba s CMV je bila možen sprožilni dejavnik. Po dveh tednih splošnih znakov okužbe so se razvili znaki encefalopatije ter znaki prizadetosti velikih možganov in hrbtenjače. V možganski tekočini se je povišalo število celic, limfocitov, MRT glave in hrbtenjače pa je pokazal razsežne demielinizacijske spremembe v beli možgavonini. Po zdravljenju s kortikosteroidi se je stanje začelo zelo hitro izboljševati in dva meseca po odpustu iz bolnišnice bolnik ni imel več znakov prizadetosti osrednjega živčevja.

## LITERATURA

- Leake JA, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (8): 756-64.
- Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology* 2009; 72 (3): 232-9.
- Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123 Pt 12: 2407-22.
- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56 (10): 1308-12.
- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110 (2 pt 1): e21.
- Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59 (8): 1224-31.
- Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child* 2003; 88 (2): 122-4.
- Pohl-Koppe A, Burchett SK, Thiele EA, et al. Myelin basic protein reactive Th2 T cells are found in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1998; 91 (1-2): 19-27.

9. Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 1999; 12 (4): 395–401.
10. Becher B, Bechmann I, Greter M. Antigen presentation in autoimmunity and CNS inflammation: how T lymphocytes recognize the brain. *J Mol Med* 2006; 84 (7): 532–43.
11. Greter M, Heppner DL, Lemos MP, et al. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Med* 2005; 11 (3): 328–34.
12. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683–747.
13. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2): S23–36.
14. Brass SD, Caramanos Z, Santos C, et al. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2003; 29 (3): 227–31.
15. Baum PA, Barkovich AJ, Koch TK, et al. Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15 (7): 1275–83.
16. Shoji H, Kusuvara T, Honda Y, et al. Relapsing acute disseminated encephalomyelitis associated with chronic Epstein-Barr virus infection: MRI findings. *Neuroradiology* 1992; 34 (4): 340–2.
17. Caldemeyer KS, Smit RR, Harris TM, et al. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994; 36 (3): 216–20.

Primož Karner<sup>1</sup>, Tadeja Matos<sup>2</sup>, Mario Poljak<sup>3</sup>

# Okužbe osrednjega živčevja pri imunskih pomanjkljivostih

*Central Nervous System Infections in Immunocompromised Hosts*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** okužbe, osrednje živčevje, imunske pomanjkljivosti, protimikrobnno zdravljenje

Število bolnikov z imunskimi pomanjkljivostmi se nenehno povečuje, še posebej zaradi večjega obsega presaditev organov v zadnjih letih. Okužbe osrednjega živčevja so pri teh bolnikih sicer sorazmerno redke, vendar v večini primerov predstavljajo nujna stanja. V prispevku so opisane glavne skupine imunsko oslabelih bolnikov s tveganjem za okužbo osrednjega živčevja in najpogosteje klinične slike, ki jih srečujemo.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** infections, central nervous system, immunocompromised host, antimicrobial therapy

The number of immunocompromised patients is rapidly increasing, mainly due to the higher number of organ transplants in the past years. Despite the relatively low incidence of central nervous system infections in this group of patients, when they do occur they are usually urgent conditions. In this article we briefly present the main groups of immunocompromised subjects who are at an increased risk of central nervous system infections, and their most frequent clinical presentations.

---

<sup>1</sup> Asist. Primož Karner, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Asist. dr. Tadeja Matos, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Zdravniki se pri svojem delu vse pogosteje srečujemo z bolniki z zmanjšano odpornostjo. Taki bolniki predstavljajo diagnostični in terapevtski izziv. Najpogosteje skupine bolnikov s hudo okvaro imunskega sistema so ljudje s presajenimi organi, bolniki z rakavimi boleznimi, še posebej po kemoterapiji, bolniki s HIV/AIDS in bolniki, ki prejemajo kortikosteroidna zdravila. Poleg teh skupin so imunsko slabše odzivni tudi alkoholiki, sladkorni bolniki in starostniki. S stališča klinika je, predvsem zaradi diagnostičnih postopkov in izkustvene izbire zdravljenja koristno ločevanje imunskih okvar v nekaj ključnih skupin:

- Okvara celične imunosti; je najpogosteja pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov ali krvotvornih matičnih celic, pri bolnikih, okuženih s HIV, in pri Hodgkinovem limfomu. Najpogosteji povzročitelji so v tem primeru *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*, humani virus citomegalije (CMV), virus herpesa simpleksa (HSV), virus varičele zostra in *Toxoplasma gondii*. Redkeje se pojavljajo okužbe z *Mycobacterium tuberculosis*, brucelo, aspergilusi in mukorjem. Zelo redko med povzročitelji okužb osrednjega živčevja (OŽ) najdemo *Pneumocystis jiroveci*, poliomavirus JC in *Toxocara canis*.
- Pri hematoloških bolnikih, predvsem pri bolnikih z multiplim mielomom, B-celičnim limfomom, Waldenströmovo makroglobulinemijo, kronično limfatično levke-mijo in hiposplenizmom, moramo pomisliti na povzročitelje, ki jih pogojuje okvarjena humorala imunost. To so predvsem bakterije s kapsulo, najpogosteje *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, redkeje pa *Neisseria meningitidis* in *Klebsiella pneumoniae*.
- Hematološki in onkološki bolniki so pogosto nevtropenični, bodisi zaradi same osnovne bolezni bodisi zaradi zdravljenja s citostatiki. Pri njih je motena predvsem fagocitoza. Pri nevtropeničnih bolnikih okužbe OŽ najpogosteje povzročajo *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* in *Pseudomonas aeruginosa*, občasno tudi *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* in glive (1).

- Komplementni sistem je, razen pri prirojenih motnjah, okvarjen tudi pri bolnikih po odstranitvi vranice, bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in pri podhranjenih. Za aktivacijo sistema je ključna komponenta C3. Pri bolnikih s pomanjkanjem te beljakovine se lahko razvijejo nevarne sistemske okužbe z mikroorganizmi, kot so *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Staphylococcus spp*, *Brucella spp*, *T. gondii* in posledične okužbe OŽ (2).
- Osnovni imunski okvari je pogosto pridružena drugotna okvara, npr. pri bolnikih z multiplim mielomom po kemoterapiji, kjer imamo opravka s kombinirano okvaro humorale imunosti in aktivnosti nevtrofilcev, ali pri zdravljenju s kortikosteroidi, ki slabijo tako celično kot humoralo imunost. V obeh primerih je seveda izbor možnih povzročiteljev veliko širši (1).

## OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI BOLNIKIH S PRESAJENIMI ORGANI

Okužbe OŽ se pojavijo pri 5–10 % bolnikov s presajenimi organi. Tveganje je odvisno od vrste presajenega organa in se s časom spreminja.

### Okužbe OŽ po presaditvi čvrstih organov

V prvem mesecu po presaditvi so okužbe OŽ povezane s kirurškim posegom oziroma razsojem povzročitelja iz okužene kirurške rane v OŽ. Povzročajo jih bakterije, ki so tudi sicer običajne povzročiteljice okužb kirurških ran, ali oportunisti iz okolja (aspergilusi). Od drugega do šestega meseca je zaradi imuno-supresivnih zdravil močno okrnjena celična imunost. V tem obdobju je pogosta reaktivacija herpesvirusov (CMV, EBV), toksoplazme in okužbe z glijami. Po šestem mesecu postaja nevarnost za oportunistične okužbe pri bolnikih, ki ne trpijo zaradi reakcije presadka proti gostitelju, manjša, povzročitelji pa čedalje bolj podobni povzročiteljem okužb pri zdravih osebah (3, 4).

## **Okužbe OŽ po presaditvi krvotvornih matičnih celic**

Tveganje za okužbo je večje pri homologni kot pri avtologni presaditvi. V prvem mesecu po presaditvi so bolniki ogroženi zaradi povzročiteljev, ki so pogosti ob nevtropeniji. Med 50. in 100. dnem po presaditvi okužbe najpogosteje povzročajo mikroorganizmi, ki jih sicer obvladuje celična imunost. Po več kot stotih dneh po presaditvi, ko je dovršen del slednje ponovno vzpostavljen, v ospredje stopejo okužbe zaradi motene humorale imunosti (5).

## **OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI HIV-POZITIVNIH BOLNIKIH**

Pred obdobjem HAART (angl. *highly active antiretroviral therapy*) so se okužbe OŽ pri bolnikih, okuženih s HIV, pojavljale kar pri 30–50 % bolnikov med naravnim potekom bolezni, spremembe možganovine pa so bile odkrite v 80 % avtopsijskih vzorcev. Povzročitelje večinoma pogojuje stopnja imunske okvare, ki se odraža v številu limfocitov CD4+, določene okužbe pa se lahko pojavi ne glede na stopnjo okvare. Med take sodijo sifilis, tuberkuloza in gnojni meningitis (6). Tveganje za slednjega je pri bolnikih, okuženih s HIV-1, desetkrat večje kot pri osebah, ki niso okužene (7). V tretjini primerov zgodnjega sifilisa najdemo treponeme v likvorju tudi pri sicer zdravih ljudeh. Vendar se okužba OŽ v prvem letu po okužbi s HIV-1 klinično pokaže precej pogosteje kot pri sicer zdravih. V zadnjem času vse bolj prevladuje mnenje, da bolnikov z dokazanim sifilisom pred zdravljenjem (penicilin G) ni treba lumbalno punktirati. Punktiramo jih le ob vztrajanju simptomov, v primeru aktivnega terciarnega sifilisa ali če se titri netreponemskih testov po 12-ih mesecih ne znižajo vsaj štirikrat (8). Več primerov meningitisa v potezu sekundarnega sifilisa smo v zadnjih letih opazili tudi pri nas.

Pri koncentraciji limfocitov CD4+, nižji od 200/ $\mu$ L je kriptokokni meningitis najpogostejsa okužba OŽ in je pred obdobjem HAART prizadel 10 % bolnikov. Tudi progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), ki jo povzroča poliomavirus JC, se pojavlja pri ena-

kih koncentracijah celic T-pomagalk. Podobno velja tudi za HIV-1 pridruženo demenco, ki je posledica okužbe mikroglije s HIV-1 in se pojavi pri tretjini okuženih. Pri enakih koncentracijah celic T-pomagalk moramo pričeti misliti tudi na cerebralno toksoplazmozo, vendar se v kar 75 % primerov bolezni razvije pri koncentraciji pod 75 celic CD4+/ $\mu$ L. Pri še hujši stopnji imunske okvare, zlasti pri koncentracijah pod 50 celic CD4+/ $\mu$ L, se močno poveča tveganje za citomegalovirusni encefalitis (6).

## **OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI DRUGIH SKUPINAH BOLNIKOV**

Rakavi bolniki imajo pogosto okvarjene vse dele imunskega sistema, zato je izbor možnih povzročiteljev okužbe OŽ zelo širok. Še posebej so dovezni tisti bolniki, ki postanejo zaradi kemoterapije nevtropenični (9). Pri starostnikih, rakavih in sladkornih bolnikih je večja tudi verjetnost listerijskega meningoitisa (10). Sladkorna bolezen pa je poleg tega tudi dejavnik tveganja za rinocerebralno mukormikozo (11).

## **NAJPOGOSTEJŠE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI IMUNSKIH POMANJKLJIVOSTIH**

V nadaljevanju prispevka so na kratko predstavljeni najpomembnejši povzročitelji okužb OŽ pri imunskeih pomanjkljivostih, najpogostejsa klinična slika, diagnostika in zdravljenje. Gnojni meningoitisi, tuberkulozni meningoitisi in meningoitisi, ki se pojavi med prebolevanjem sifilisa, so predstavljeni v drugih prispevkih v tem zborniku.

## **Citomegalovirusni encefalitis**

Večina citomegalovirusnih encefalitsov (85%) se pojavi pri bolnikih, okuženih s HIV, manjši del pa pri ljudeh s presajenimi organi (11%). Klinična slika je lahko podobna demenci pri aidsu, vendar je nadaljnji potek hiter. Bolniki so zmedeni, motnja zavesti se hitro stopnjuje in se konča s smrtno. Pri polovici bolnikov ugotavljamo žariščne nevrološke znake, najpogosteje nistagmus, ataksijo in enostranske

ali obojestranske pareze možganskih živcev (12).

Likvorski izvid je lahko normalen, lahko so povišani le proteini ali pa ugotavljamo mononuklearno pleocitozo. Diagnostika teh okužb temelji predvsem na dokazu DNA CMV v likvorju s PCR v kombinaciji s kvantitativnim določanjem virusnega bremena v plazmi. Najbolj zanesljiv dokaz CMV-bolezni je hiter porast virusnega bremena v plazmi za vsaj dva logaritma (6, 13). S slikovnimi preiskavami lahko ugotavljamo žariščne nekroze, obarvanje mening ali hidrocefalus (14).

Ker je pojavnost citomegalovirusnih okužb OŽ dokaj redka, tudi zdravljenje ni povsem dorečeno. Prevladuje mnenje, da je smiselno enako zdravljenje kot pri CMV-retinititusu, torej z ganciklovirjem prvih 14–21 dni, nato nadaljujemo z ganciklovirjem, dokler koncentracija CD4+ vsaj 6 mesecov ne presega 100 celic/ $\mu\text{L}$ . Priporočilo velja za okužene s HIV, medtem ko pri ostalih skupinah bolnikov trajanje vzdrževalnega zdravljenja ni dorečeno. Alternativa ganciklovirju sta foskarnet ali cidofovir. Kljub zdravljenju je mediana preživetja komaj 6 tednov (6, 15).

### **Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)**

Povzroča jo poliomavirus JC. Značilno je hitro napredovanje bolezni, ki se najpogosteje pokaže s hemiparezo, pogoste so tudi kognitivne motnje, motnje vida, ataksija, afazija in ohromitve možganskih živcev. S slikovno diagnostiko ugotovimo številne hipodenzne lezije v beli možganovini, za dokončno diagnozo je potrebna stereotaktična biopsija sprememb. Večina bolnikov umre manj kot pol leta po postavitvi diagnoze. Z uporabo HAART je PML postala dokaj redka bolezen (6, 16).

### **Encefalitis, ki ga povzroča *Toxoplasma gondii***

Na začetku epidemije aidsa je bila to najpogosteja okužba OŽ pri teh bolnikih. Zahvaljujoč profilaksi proti *Pneumocystis jiroveci* pljučnici s trimetoprim sulfametoksazolom, antibiotikom, ki deluje tudi na toksoplazmo, se je njena pojavnost pričela zmanjševati, še dodatno pa se je znižala po uvedbi HAART.

Bolezen se razvija počasi, od nekaj dni do enega meseca. Najpogosteji simptomi so glavobol, vročina in zmedenost, v 30% se pojavijo epileptični napadi, žariščni nevrološki znaki se pojavijo pri 70% bolnikov. Izvid preiskave likvorja ni značilen in kaže limfocitno pleocitozo z nizkim številom celic. Serološka diagnostika je bolj uporabna za izključevanje kot za potrjevanje okužbe. PCR-metoda dokazovanja DNA *T. gondii* v likvorju je visoko specifična, vendar slabše občutljiva. S slikovnimi preiskavami praviloma ugotavljamo številne lezije v beli možganovini ali bazalnih ganglijih, ki jih obkroža edem. Zdravimo s kombinacijo pirimetamina in sulfadiazina, enakovredna zdravila so tudi trimetoprim sulfametoksazol, klindamicin, atovakvon, azitromicin in klartromicin. Zdravljenje traja 6 tednov, izboljšanje pa se ponavadi pokaže že po treh dneh zdravljenja (6, 17).

## **OKUŽBE OSREDNJEVA ŽIVČEVJA, KI JIH POVZROČAJO GLIVE**

### **Kriptokokni meningitis**

Značilnost kriptokoknega meningitisa, ki ga povzroča kvasovka *C. neoformans*, so počasen potek ter klinična slika in laboratorijski izvidi preiskav likvorja, ki jih pri meningitisih sicer ne pričakujemo. Glavni in pogosto edini simptom je glavobol, telesna temperatura je lahko le blago povišana. Znaki meningealnega draženja so prisotni pri manj kot četrtnini bolnikov. Približno 90% HIV-negativnih bolnikov ima povišan intrakranialni pritisk, povišano koncentracijo beljakovin, znižano koncentracijo glukoze in limfocitno pleocitozo. Pri bolnikih s HIV-om so izvidi preiskav likvorja pogosto normalni, lahko je prisotna le blaga pleocitoza. V 70% povzročitelja dokažemo že z barvanjem z indijskim modriliom (6). *C. neoformans* lahko osamimo iz likvorja v 75–90% primerov kriptokoknega meningitisa. Za diagnostiko je pomembna preiskava dokazovanje kriptokoknega antiga, ki ima visoko občutljivost in specifičnost. Dokazujemo ga lahko v serumu in likvorju, bronhoalveolarnem izpirku ali urinu. Začetno zdravljenje s kombinacijo amfotericina B in flucitozina traja 14 dni. V tem času pona-

vadi dosežemo negativizacijo likvorja pri 60–90 % bolnikov. Vzdrževalno zdravljenje s flukonazolom nadaljujemo še vsaj 8 tednov oziroma do negativnih izvidov mikrobioloških preiskav likvorja (18).

### Aspergiloza OŽ

V 10–20 % primerov invazivnih aspergilioz, ki jih povzročajo vrste gliv iz rodu *Aspergillus*, je prizadeto tudi OŽ, izolirana prizadetost OŽ pa je redka. Bolezen redko poteka v obliki meningitisa, z znaki meningealnega draženja. Tudi vročina in glavobol nista pogosta. Večkrat se šele tik pred smrtnjo pojavijo motnja zavesti in epileptični napadi. S slikovno diagnostiko ugotovimo posamezne ali številne, hipodenzne, dobro omejene lezije (19, 20). Za dokončno diagnozo bi potrebovali dokaz invazije hif v bioptričnem vzorcu ali pozitiven izvid kulture, vendar se take diagnostike v primeru dokazane razsejane aspergiloze ne poslužujemo. V zadnjih letih se za ugotavljanje invazivne aspergiloze precej uspešno uporablja dokazovanje galaktomananskega antigaena v serumu. Preiskavo odlikuje visoka občutljivost (90 %) in še višja specifičnost (95 %) (21). Zdravilo izbire za zdravljenje invazivne aspergiloze je v preteklem letu postal vorikonazol, saj je bila uspešnost zdravljenja s tem zdravilom precej boljša (52 %) kot z do tedaj uveljavljenim amfotericinom B (31 %). Kakšna je učinkovitost vorikonazola pri zdravljenju invazivne aspergiloze OŽ še ni znano, vsekakor pa je bila smrtnost v dobi amfotericina B 95 %. Alternativo vorikonazolu predstavljajo liposomalne oblike amfotericina, kaspofungin, mikafungin in posakonazol. Podatkov o smiselnosti kombiniranega zdravljenja z vorikonazolom in s kaspofunginom je še premalo (22).

### Rinocerebralna mukormikoza

Najpogostejši povzročitelji rinocerebralne mukormikoze sodijo v rodove *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* in *Rhizopus*. Pomembni dejavniki tveganja so nekontrolirana slatkorna bolezen in imunska oslabelost pri bolnikih z akutnimi levkemijami in po homologni presaditvi krvotvornih matičnih celic s težkimi oblikami zavrnitvenih reakcij. Bolniki imajo skoraj vedno glavobol ali bolečine v predelu obrazca, lahko tudi vročino. Pogosto prizadene trdo nebo, kjer se pojavijo črne nekroze, s širjenjem v orbito in samo oko pa povzroči okvaro okulomotorike in izgubo vida. Gliva se v OŽ širi neposredno, pogosto okvari trigeminus in obrazni živec, lahko se razvije možganski absces. Tromboza kavernoznega sinusa in notranje karotidne arterije predstavlja huda zapleta že tako slabo ozdravljive bolezni (23). Smrtnost je skoraj 50 %. Zdravimo z amfotericinom B v maksimalnih odmerkih. Gliva ni občutljiva na aozole ali ehinokandine. Če je le možno, je treba napraviti tudi nekrektomijo, ker izboljša preživetje (24).

### SKLEP

Med vsemi boleznimi, ki lahko prizadenejo imunsko oslabljeno, so okužbe OŽ relativno redke, na njih pa moramo misliti tudi pri nezačilnih kliničnih slikah. Na verjetne povzročitelje lahko sklepamo iz vrste imunske pomanjkljivosti in njene stopnje. Diagnostiko je treba izvesti hitro in nemudoma pričeti s protimikrobnim zdravljenjem, pogosto izkustveno. Kljub sodobnim diagnostičnim in terapevtskim postopkom ima veliko okužb OŽ pri teh bolnikih še vedno neugoden potek.

### LITERATURA

- Burke AC. Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. Infect Dis Clin N Am 2001; 15(2): 567–90.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. Engl J Med 2001; 344(14): 1058–66.
- Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in solid organ transplantation. In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious diseases. 2nd ed. Vol 1. London: Mosby; 2004. p. 1099–107.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2007; 357(25): 2601–14.
- Marr KA. Stem cell transplant patients. In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious diseases. 2nd ed. Vol 1. London: Mosby; 2004. p. 1093–7.

6. Koralnik IJ. Neurologic diseases caused by HIV-1 and opportunistic infections. In: Mandell GL, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Vol 1. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1583–601.
7. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJM, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007; 357(24): 2441–50.
8. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV Infection: An Update. *Clin Infect Dis* 2007; 44(9): 1222–8.
9. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy for infection in cancer patients. In: Mandell GL, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Vol 2. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3442–62.
10. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, et al. Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006; 43(10): 1233–8.
11. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 634–53.
12. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996; 125(7): 577–87.
13. Brantsaeter AB, Petersen MH, Jeansson S, et al. CMV quantitative PCR in the diagnosis of CMV disease in patients with HIV-infection – a retrospective autopsy based study. *BMC Infect Dis* 2007; 7(1): 127–34.
14. Holland NR, Power C, Mathews VP, et al. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 1994; 44(3 Pt 1): 507–14.
15. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the CNS. *Herpes*. 2004; Suppl. 2: 95A–104.
16. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2009; 48(10): 1459–66.
17. Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: Clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(5): 510–5.
18. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710–8.
19. Denning DW. Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26(4): 781–805.
20. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Micro Rev* 2005; 18(1): 44–69.
21. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*. 2001; 97(6): 1604–10.
22. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning W, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3): 327–60.
23. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Vol 2. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 2973–84.
24. Bodey GP, Rolston KV, Kontoyiannis DP, et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30(6): 851–6.

Mateja Logar<sup>1</sup>, Miroslav Petrovec<sup>2</sup>

# Okužbe osrednjega živčevja nejasne etiologije

*Infections of the Central Nervous System of Unknown Etiology*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** okužbe osrednjega živčevja, encefalitis, meningitis, diagnostika, zdravljenje

Okužbe osrednjega živčevja so bolezni, ki predstavljajo velik diagnostični in terapevtski problem. Ob zgodnjem in ustreznem zdravljenju je izid bolezni bistveno boljši. Zato je pomembno, da okužbe osrednjega živčevja etiološko opredelimo. Zaradi velikega števila povzročiteljev je težava predvsem diagnostika seroznih meningitisov in encefalitisov, ki kljub uporabi sodobnih mikrobioloških preiskav ostajajo nepojasnjeni v skoraj 60 %. Pri diagnostiki in zdravljenju okužb osrednjega živčevja je smiseln uporabljati pripravljene smernice in algoritme. Za boljše rezultate je pomembno dobro sodelovanje med lečečim zdravnikom in mikrobiologi.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** central nervous system infections, encephalitis, meningitis, diagnostic therapy

Infections of the central nervous system represent a great diagnostic and therapeutic problem. An early and efficient treatment improves disease outcome significantly. Therefore, it is important to establish the etiological agents of central nervous system infections. Due to the many different agents causing aseptic meningitis and encephalitis, diagnostics remains challenging. Despite the use of modern microbiological methods, almost 60% of cases of aseptic meningitis and encephalitis remain undiagnosed. Clinical and diagnostics guidelines should be used in the treatment and diagnosis of central nervous system infections. Better results are achieved when collaboration between clinicians and microbiologists is well established.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japleva 2, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Doc. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Okužbe osrednjega živčevja predstavljajo enega izmed večjih medicinskih problemov. Hitra prepoznavna, ustreznata diagnostika in hiter pričetek zdravljenja pomembno vpliva na izid bolezni. Okužbe osrednjega živčevja delimo na meningitis, encefalitis in žariščne okužbe, kamor sodijo možganski abscesi, subduralni empiem in tromboflebitis možganskih žil (1). V nadaljevanju prispevka se bova omejila samo na prvi dve vrsti okužb osrednjega živčevja.

## MENINGITIS

Meningitise delimo glede na potek na akutne in kronične, glede na povzročitelje pa na gnojne oz. bakterijske in na serozne oz. aseptične. O kroničnem meningitisu govorimo, če težave trajajo dlje kot 4 tedne (1, 2).

Klinična slika akutnega gnojnega meningitisa je pri dojenčkih drugačna kot pri odraslih (2). Najpogostejši znaki in simptomi so prikazani v tabeli 1.

Akutni gnojni meningitis povzročajo številne bakterije, le-te so zbrane v tabeli 2 (2). V Sloveniji je bilo v zadnjih petih letih prijavljenih med 44 in 60 primerov gnojnega meningitisa (3). Podatki so prikazani v tabeli 3.

Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike. Opravimo tudi lumbalno punkcijo. Likvor je gnojen, moten, število celic je zvečano, praviloma najdemo več kot  $1000 \times 10^6/l$  lev-

kocitov, z izrazito prevlado nevtrofilnih granulocitov, zmanjšano je razmerje med koncentracijo glukoze v serumu in likvorju, koncentracija beljakovin je zvišana, prav tako koncentracija laktata. Povzročitelja poskušamo dokazati v likvorju in krvi. Neposredno barvanje likvorskega sedimenta po Gramu lahko odkrije povzročitelje. Vedno sledi natančnejša opredelitev povzročitelja s poskusom samitve in kultivacije iz likvorja.

Osamitev povzročitelja je pogosto neuspešna pri bolnikih, ki so predhodno jemali antibiotike (2, 4). Po slovenskih podatkih ostane nepojasnjene približno 30 % gnojnih meningitisor. Med pomembnimi vzroki, da ostane veliko primerov vzročno nepojasnjene, je lahko tudi neustrezen, predvsem pre dolg transport kužnin v laboratorij. Med pomembne vzroke lahko prištevamo še slabo komunikacijo med klinikom in mikrobiologom, če slednji ni opozoren na možnost okužbe z nekaterimi redkimi, za kultivacijo zahtevnimi in posebnimi mikroorganizmi (npr. listerije, mikrobakterije ipd.).

Antibiotično zdravljenje še pred odvezmom ustreznih kužnin je včasih nujno predvsem zaradi težke klinične slike. Izboljšanje laboratorijske diagnostike so v takih primerih v zadnjem času dosegli z metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR), kjer namesto ozko usmerjenih začetnih oligonukleotidov

Tabela 1. Klinična slika gnojnega meningitisa pri odraslih in dojenčkih (2).

	Simptomi	Znaki
Odrasli	Glavobol	Kernigov znak
	Vročina	Brudzinskijev znak
	Siljenje na bruhanje	Otrplost tilnika
	Bruhanje	Fotofobija
	Bolečine v zatilju in križu	Zaspanost, zmedenost
		Koma
Doenčki		Krči
	Vročina	Napeta mečava
	Razdražljivost	Opistotonus
	Zaspanost	Krči
	Odklanjanje hrane	
	Nenavadni jok	

Tabela 2. Najpogostejši povzročitelji gnojnega meningitisa (2).

	Povzročitelji
Pogosti	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Manj pogosti	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Viridans streptokoki</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Moraxella spp.</i> <i>Streptokoki skupine A</i>

Tabela 3. Prijavljeni primeri gnojnega meningitisa v Sloveniji po povzročiteljih (Slovenija, 2004–2008) (3).

Povzročitelj	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)
<i>N. meningitidis</i>	6 (11,1)	17 (27,0)	11 (21,1)	23 (52,7)	25 (41,7)
<i>H. influenzae</i>	1 (1,8)	3 (4,7)	2 (3,8)	0	2 (3,3)
<i>S. pneumoniae</i>	14 (25,9)	18 (28,6)	13 (25,0)	6 (13,6)	10 (16,7)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (3,7)	1 (1,6)	2 (3,8)	3 (6,8)	2 (3,3)
<i>Staphylococcus</i> spp.	6 (11,1)	2 (3,2)	1 (1,9)	0	1 (1,6)
Druge bakterije	4 (7,4)	3 (4,7)	7 (13,5)	3 (6,8)	4 (6,7)
Neznani povzročitelj	21 (38,9)	19 (30,2)	16 (30,5)	9 (20,4)	16 (26,7)
Skupaj	54	63	52	44	60

uporabimo take, s katerimi pomnožimo gen za 16S RNA evbakterij. Sledi sekveniranje pomnoženih genskih odsekov in identifikacija bakterije na osnovi primerjave nukleotidnega zaporedja.

Večino seroznih meningitisov povzročajo virusi. Enterovirusi povzročajo kar 85 % vseh opredeljenih seroznih meningitisov. Pri nas je zelo pogost povzročitelj virus klopnega meningoencefalitisa. Letna incidenca klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji je med

7,5 in 15 primerov na 100.000 prebivalcev (3), tako da je skupno incidenca seroznega meningitisa pri nas še višja. Pred uvedbo cepljenja proti mumpsu je bil pri nas in po svetu virus mumpsa najpogosteji povzročitelj seroznega meningitisa (2, 7). Serozni meningitis lahko povzročajo tudi nekatere bakterije (7). Najpogosteji povzročitelji so zbrani v tabeli 4.

Klinične pojavnne oblike seroznega meningitisa so vsaj delno odvisne od povzročitelja. Večina bolnikov ima vročino, glavobol, slabost

Tabela 4. Najpogosteji povzročitelji seroznega meningitisa (2, 7).

Virusi	Pikornavirusi: • Enterovirusi • Parehovirusi • Poliovirusi 1, 2, 3	Glive	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Candida</i> spp. <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Aspergillus</i> spp.
	Arbovirusi: • Virus klopnega meningoencefalitisa • Virus japonskega encefalitisa • Virus Zahodnega Nila	Bakterije	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Leptospira</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Coxiella burnetii</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp.
	Herpesvirusi: • HSV 1, 2 • CMV • EBV • VZV • HHV-6	Zajedavci	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Naegleria</i> spp. <i>Acanthamoeba</i> spp. <i>Taenia solium</i> <i>Echinococcus</i> spp. <i>Strongyloides</i> spp.
	Adenovirusi		
HIV			
Paramiksovirusi:			
	• Virus ošpic • Virus mumpsa		
Virusi influence			
Virus limfocitnega horiomeningitisa			

in bruha. Bolezen se lahko prične počasi ali nenadno. Na splošno so simptomi blažji kot pri gnojnem meningitisu.

Za etiološko potrditev diagnoze seroznega povzročitelja so potrebne mikrobiološke preiskave:

- osamitev virusa iz likvorja ali možganov,
- dokaz virusa v likvorju ali možganih s PCR,
- dokaz specifičnih protiteles v likvorju in serumu.

Diferencialno diagnostično pridejo v poštov številni infekcijski in neinfekcijski vzroki.

Potencialna postinfekcijska stanja so:

- Guillain-Barréjev sindrom,
- Miller-Fischerjev sindrom,
- encefalitisi po noricah, ošpicah, parainfluenzi in influenci.

Možni neinfekcijski vzroki pa bi lahko bili:

- žilni vzroki,
- demielinizacijske bolezni,
- revmatološke bolezni (sarkidoza, sistemski lupus eritematodes, granulomatozni angiitis, trombocitopenična purpura),
- zastrupitve s težkimi kovinami (žveplo, arzen, svinec),
- uživanje drog,
- stranski učinki zdravil (antibiotiki, nesteroidna protivnetra zdravila, imunoglobulini),
- tumorji in ekspanzivne spremembe v možganih (možganski tumorji, limfomi, karcinomatozne spremembe, žilne malformacije) (7).

82

Klub številnim, tudi najnovejšim laboratorijskim preiskavam, ostaja celo v različnih raziskavah, kjer so poskusili natančneje opredeliti etiologijo bolezni, veliko število seroznih meningitisov etiološko nepojasnjениh (9).

Sимptomi in znaki kroničnega meningitisa se razvijajo postopoma v nekaj dnevih ali tednih. Bolniki najpogosteje tožijo zaradi glavobola, temu je lahko pridružena še povisana telesna temperatura in izguba apetita. Meningealni znaki so pogosto odsotni. Pri kroničnem meningitisu je pogosto prizadeta baza možganov, zaradi česar pride do prizadosti možganskih živcev.

Najpogosteji infekcijski vzroki za kronični meningitis so:

- tuberkuloza,
- bruceloza,

- sekundarni sifilis,
- lymska borelioza,
- okužbe z glivami (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma spp.*, *Candida spp.*, itd.) in
- okužbe s paraziti (*Taenia solium*, *Angiostrongylus cantonensis*, itd.) (2).

Diferencialno diagnostično pridejo v poštov podobne bolezni in stanja kot pri seroznih meningitisih.

## ENCEFALITIS

Encefalitis je akutno ali kronično vnetje možganov, ki je povezano z nevrološkimi motnjami. Večina bolnikov ima obenem prizadete tudi meninge, zaradi tega je ustreznejši izraz meningoencefalitis. Le steklina in okužba s herpesvirusom B potekata vedno samo s klinično sliko encefalitisa (10). Ocjenjena incidenca encefalitsov je med 8,8 in 12,6 primerov na 100.000 prebivalcev (11).

Akutni virusni encefalitis je posledica neposrednega delovanja virusa na nevronske celice. Spremembe so vidne predvsem v sivi možganovini. Klinični znaki so zelo raznoliki in so odvisni od povzročiteljev. Bolezen se prične podobno kot serozni meningitis, temu se nato pridružijo znaki in simptomi encefalitisa, ti so: motnje zavesti, motnje osebnosti, zaspanost, zmedenost, koma, žariščni nevrološki znaki, tremor, hipertermija, generalizirani krči, diabetes insipidus, neustreznno izločanje antidiuretičnega hormona in okvarne možganskih živcev (10). Najpogosteji povzročitelji akutnega encefalitisa so zbrani v tabeli 5.

Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike. Opravimo tudi lumbalno punkcijo; število celic je zmerno povečano, večinoma najdemo  $10-100 \times 10^6/\text{l levkocitov}$ . Koncentracija glukoze je normalna ali blago znižana. Prizadetost možganovine prikažemo s slikovno diagnostiko osrednjega živčevja. Magnetnoresonančno slikanje je bolj občutljiva metoda in pokaže spremembe bolje kot računalniška tomografija. Elektroenzefalogram je prav tako zelo občutljiva preiskava za potrditev diagnoze encefalitisa. Za postavitev etiološke diagnoze pridejo v poštov podobne preiskave kot za opredelitev seroznega meningitisa. Po mnenju nekaterih avtorjev bi bila za zanes-

Tabela 5. Najpogostejši povzročitelji akutnega encefalitisa (11).

<i>Herpesviridae</i>	Virus herpesa simpleksa virus tip 1 in 2 Virus citomegalij Virus Epstein-Barr Virus varičela zoster Humani herpes virus 6 Herpesvirus B
<i>Adenoviridae</i>	Adenovirusi
<i>Poxviridae</i>	Virus vakcinije
<i>Togaviridae – Alphavirus</i>	Virus zahodnega konjskega encefalitisa Virus vzhodnega konjskega encefalitisa Virus venezuelskega konjskega encefalitisa
<i>Flaviviridae – Flavivirus</i>	Virus japonskega encefalitisa Virus klopne meningoencefalitisa Virus encefalitisa St. Louis Virus Zahodnega Nila Virus doline Murray
<i>Bunyaviridae</i>	Virus kalifornijskega (La Crosse) encefalitisa
<i>Reoviridae – Orbivirus</i>	Virus koloradske klopne vročice
<i>Picornaviridae</i>	Enterovirusi Parehovirusi
<i>Paramyxoviridae</i>	Virus ošpic Virus mumpsa
<i>Ornithomyxoviridae</i>	Virusi influence
<i>Rhabdoviridae</i>	Steklina
<i>Retroviridae</i>	HIV-1
<i>Arenaviridae</i>	Virus limfocitnega horiomeningitisa

Ijivo potrditev diagnoze potrebna biopsija možganov in dokaz povzročitelja v možganskemu tkivu. Akutni encefalitis ostane etiološko nepojasnjén v skoraj 60 % (11). V raziskavi Whitleya s sodelavci je kljub obsežni diagnostiki in biopsiji možganov ostalo nepojasnjénih kar 33 % akutnih encefalitsov (12).

V eni največjih prospektivnih študij na svetu (California Encephalitis Project – CEP), kjer so iskali povzročitelje encefalitisa, je bil odstotek etiološko pojasnjénih encefalitsov manjši od 50 % (13). Avtorji so med raziskavo odkrili razmeroma pogosto entiteto – paraneoplastični encefalitis, ki ga označuje prisotnost protiteles NMDAR v likvorju (14). Pri večini bolnikov (ne pri vseh), predvsem pri ženskah, so odkrili tumorje (najpogosteje ovariskske teratome). Pri nekaterih bolnikih so v serumu dokazali prisotnost specifičnih protiteles IgM proti bakteriji *Mycoplasma pneumoniae*, vendar te najdbe niso mogli zadovoljivo pojasniti (15).

Postinfekcijski ali kronični encefalitis prizadenejo predvsem belo možganovino z vnetjem ob venah in demielinizacijo. V osrednjem živčevju ne najdemo povzročitelja niti ne dokažemo intratekalne tvorbe protiteles. Najverjetnejše je prizadetost osrednjega živčevja posledica avtoimunega dogajanja. Pojavlja se po nekaterih infekcijskih boleznih in po cepljenju (glej prispevki o postinfekcijskih encefalitisih) (10).

## Laboratorijska diagnostika pri encefalitisu

Cilj mikrobiološke laboratorijske diagnostike je identifikacija povzročitelja, in kadar je mogoče, tudi določitev njegove občutljivosti za protimikrobnra sredstva. Najnovejše smernice Ameriškega združenja za infekcijske bolezni za obravnavo bolnikov z encefalitism priporočajo preučitev epidemioloških podatkov, dejavnikov tveganja in klinične slike za usmerjanje etiološke opredelitev bolezni (16). Specifične diagnostične preiskave morajo biti opravljene pri večini bolnikov. Za opredelitev povzročitelja so uporabne kužnine, pridobljene predvsem iz osrednjega živčevja, pa tudi druge telesne tekočine (npr. kri, iztrebki, bris nosno-žrelnega prostora, izkašljaj). Pri kužninah, odvzetih izven osrednjega živčevja, je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultatov, saj dokaz povzročitelja ne pomeni nujno vzročne povezave s klinično sliko.

Za dokaz povzročiteljev encefalitisa uporabljamo metode osamitve povzročitelja, dokazovanja antigenov, histopatološkega pregleda in dokazovanja nuleinskih kislin. Pri vseh bolnikih z encefalitism je obvezna preiskava likvorja na virus herpesa simpleksa. Osamitev virusov iz likvorja ima v diagnostiki encefalitsov zelo omejeno uporabnost in ni pripočljiva v rutinski diagnostiki (16).

Nekatere povzročitelje encefalitisa (predvsem arbovirus) lahko zanesljivo dokažemo s prisotnostjo specifičnih protiteles IgM v serumu ali/in likvorju. Sicer je dokazovanje specifičnih protiteles, predvsem v parnih serumih, bolj uporabno pri retrogradnih preiskavah. (16).

Kljub velikemu napredku v vseh vejah mikrobiologije in še posebej na področju molekularnih metod ostaja laboratorijska diagnostika okužb osrednjega živčevja zahtevna.

Vzrok v največji meri leži v zelo velikem številu povzročiteljev okužb osrednjega živčevja. Laboratorijsko diagnostiko še dodatno zapletajo številne biološke posebnosti posameznih etioloških entitet, kajti v času kliničnega izraza bolezni povzročitelja z neposrednimi metodami ni mogoče več dokazati. Pogost problem predstavlja tudi dejstvo, da kljub dokazu nukleinskih kislin povzročitelja v ustrezrem vzorcu, povzročitelja ni vselej mogoče etiološko povezati s klinično sliko pri bolniku. Največ tovrstnih težav povzročajo različni herpesvirusi, ki pri človeku povzročajo latentne okužbe belih krvnih celic, ki se ob vnetno spremenjeni krvno-možganski pregradi lahko pojavijo v likvorju. Zato je za interpretacijo mikrobioloških rezultatov izjemno pomembno sodelovanje kliničnega mikrobiologa in lečecega zdravnika. Z raziskavami so ugotovili, da je bil povzročitelj značilno večkrat dokazan v primerih, kjer je bil klinično postavljen utemeljen sum na okužbo osrednjega živčevja, kadar je bil vzorec likvorja odvzet med 3. in 14. dnevom od začetka bolezni in kadar je biokemični izvid likvorja odstopal od normalnih vrednosti. Drugi raziskovalci so že pred desetletjem ugotovili, da

bi lahko stroške molekularnega testiranja ob isti občutljivosti zmanjšali vsaj za tretjino, če bi testirali le vzorce s povečanimi vrednostmi beljakovin in levkocitov v likvorju (19).

Zaradi velikega števila možnih povzročiteljev okužb osrednjega živčevja je nujno, da so za laboratorijsko testiranje vzpostavljeni vnaprej dogovorjeni algoritmi obravnave vzorcev, ki nam pomagajo, da je diagnostika izvedena v najkrajšem času, s čim manj sredstvi in je cenovno najbolj optimalna. Algoritem mora obsegati predvidene metode dokazovanja povzročiteljev in vrstni red njihove uporabe. Osnovni algoritem je zaradi velikega števila arbovirusnih povzročiteljev, ki so pretežno geografsko omejeni, treba prilagoditi lokalnemu okolju, hkrati pa je treba tudi upoštevati sodobno mobilnost ljudi – hitra potovanja na velikih razdaljah (16).

V prihodnosti bo z uporabo čipov DNA in visoko zmogljivih molekularnih metod netarčnega sekveniranja omogočeno etiološko opredeljevanje velikega števila kliničnih vzorcev za veliko število možnih povzročiteljev. To bo zanesljivo privedlo do odkritja novih virusnih in morda tudi bakterijskih in glivnih povzročiteljev okužb osrednjega živčevja.

## LITERATURA

1. Roos K, Tyler K. Meningitis, encephalitis, brain abscess and empyema. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2471–90.
2. Leib S, Täuber M. Acute and chronic meningitis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Diseases. London: Mosby; 1999. p. 2.15.1–2.
3. Anon. Epidemiološko spremeljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2008. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009. p. 19. [dostop: 30. 9. 2009].
4. Radšel-Medvešček A. Gnojni meningitis. In: Marolt-Gomiček M, Radšel-Medvešček A, eds. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 30–53.
5. Deutch S, Moller JK, Ostergaard L. Combined assay for two-hour identification of *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* and concomitant detection of 16S ribosomal DNA in cerebrospinal fluid by real-time PCR. Scand J Infect Dis. 2008; 40 (8): 607–14.
6. Schurman T, de Boer RF, Kooistra-Smid AM, et al. Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. J Clin Microbiol. 2004; 42 (2): 734–40.
7. Radšel-Medvešček A. Serozni meningitis. In: Marolt-Gomiček M, Radšel-Medvešček A, editors. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 54–62.
8. Huttunen P, Lappalainen M, Salo E, et al. Differential diagnosis of acute central nervous system infections in children using modern microbiological methods. Acta Paediatr. 2009; 98 (8): 1300–6.
9. Bloch KC, Glaser C. Diagnostic approaches for patients with suspected encephalitis. Curr Infect Dis Rep. 2007; 9 (4): 315–22.
10. Radšel-Medvešček A. Encefalitis. In: Marolt-Gomiček M, Radšel-Medvešček A, eds.: Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 63–7.
11. Cassady K, Whitley R. Acute and chronic encephalitis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious diseases. London: Mosby; 1999. p. 2.16.1–8.

12. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA*. 1989; 262 (2): 234–9.
13. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998–2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (6): 731–42.
14. Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 29.
15. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (12): 1565–77.
16. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (3): 303–27.
17. Davies NW, Brown LJ, Gonde J, et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76 (1): 82–7.
18. Thomson RB Jr, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2001; 15 (4): 1047–71.
19. Tang YW, Hibbs JR, Tau KR, et al. Effective use of polymerase chain reaction for diagnosis of central nervous system infections. *Clin Infect Dis*. 1999; 29 (4): 803–6.
20. Tyler KL. Neurological infections: advances in therapy, outcome, and prediction. *Lancet Neurol*. 2009; 8 (1): 19–21.
21. Palacios G, Druce J, Du L, et al. A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med*. 2008; 358 (10): 991–8.



Mara Popović<sup>1</sup>

## Diagnostika prionskih bolezni

*Diagnostics of Prion Diseases*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** prion, prenosljive spongiformne encéfalopatiјe, prionske bolezni, Creutzfeldt-Jakobova bolezen

Prionske bolezni so neizogibno smrtnne nevrodegenerativne bolezni, ki lahko prizadenejo človeka in nekatere živali. Po trenutno veljavni teoriji jih povzroča prion, beljakovinski kužni delec brez nukleinske kisline. Prion je napačno zvita različica celičnega prionskega proteina, ki lahko nastane zaradi napake v genu za prionski protein, spontane posttranslacijske spremembe celičnega prionskega proteina ali zaradi vpliva v organizem vnesene patološke oblike prionskega proteina oz. vpliva priona na celični prionski protein, ki se napačno zvije po njegovi podobi. Zanesljiva diagnoza genetskih prionskih bolezni je možna za časa življenja bolnika z analizo gena za prionski protein, pri sporadičnih in prenesenih oblikah prionskih bolezni pa je zanesljiva diagnoza trenutno možna le po smrti bolnika. V prispevku so predstavljeni sodobni diagnostični postopki pri prionskih boleznih človeka.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** prion, prion diseases, transmissible spongiform encephalopathy, Creutzfeldt-Jakob disease

Prion diseases are fatal neurodegenerative disorders affecting humans and some animals. According to the current hypothesis, prion diseases are caused by prions, infectious proteinaceous particles with no nucleic acid. A prion is a misfolded isoform of cellular prion protein which can appear by gene mutation, spontaneous posttranslational misfolding, or due to the influence of exogenous prions on the cellular prion protein. A definite diagnosis of genetic forms of prion disease is possible during the patients' life according to gene analysis, while in the cases of sporadic or transmitted prion diseases, definite diagnosis can only be made after the patient's death. In this article, modern diagnostics of prion diseases are presented.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Mara Popović, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija.

## PRIONI

Stanley B. Prusiner je za heretično misel, da je povzročitelj prionskih bolezni (PB) prion, beljakovinski kužni delec brez nukleinske kisline, po številnih poskusih, ki so potrjevali njegovo hipotezo, leta 1997 dobil Nobelovo nagrado za fiziologijo in medicino (1, 2). Ideja ni bila povsem nova, saj je Griffith že leta 1967 razmišljal, da je le beljakovina povzročitelj praskavca, takrat že dolgo znane prenosne spongiformne encefalopatije ovc in koz, vendar brez kakršnegakoli odziva v strokovnih krogih (3). Kljub temu, da je Prusinerjeva hipoteza še vedno aktualna in je podkrepljena z dokazom, da ima sintetski prion infektivne lastnosti, je bila in za marsikaterega znanstvenika še vedno je težko sprejemljiva (4–7). Dejstvo je, da PB zavzemajo posebno mesto v humani medicini in veterini, saj so edine bolezni, ki se lahko pojavijo v treh patogenetskih oblikah: sporadični, dedni in kužni. Vse PB so prenosljive, vključno z dednimi oziroma genetskimi oblikami, zato se pogosto uporablja sopomenka prenosljive spongiformne encefalopatije (angl. *transmissible spongiform encephalopathies* – TSE) (8, 9).

Povzročitelj PB je konformacijsko spremenjen celični prionski protein ( $\text{PrP}^C$ ), ki ima v sekundarni strukturi povečano količino beta nagubanega lista, s čimer pridobi lastnosti amiloida – je delno odporen na proteolizo in tvori skupke (agregate), ki se odlagajo predvsem v možganih. Večji skupki v obliki plakov imajo barvne lastnosti amiloida, med drugim obarvani z barvilmong Kongo rdeče lomijo svetlobo zeleno v polarizacijskem mikroskopu (10). Tako spremenjen prionski protein najpogosteje poimenujemo  $\text{PrP}^{Sc}$ , vendar je možno najti v literaturi tudi druge oznake:  $\text{PrP}^{CID}$ ,  $\text{PrP}^{GSS}$ ,  $\text{PrP}^{FFI}$ ,  $\text{PrP}^{BSE}$  itd. Ugotovljeno je, da lahko isto PB povzročijo različni sevi priona, ki naj bi bili definirani s polimorfnim kodonom 129 gena za prionski protein (PRNP) in s sliko na proteazo odpornega dela patološkega prionskega proteina ( $\text{PrP}^{\text{res}}$ ) v Western analizi (11–13).

## PRIONSKE BOLEZNI PRI ČLOVEKU

### **Creutzfeldt-Jakobova bolezen (CJB)**

CJB je najpogostejša in najdlje poznana PB pri človeku, ki se klinično kaže kot hitro napredu-

joča demenza z mioklonizmi. Lahko se pojavlja iz neznanega vzroka kot sporadična oblika, kot družinska ali genetska oblika zaradi napake v PRNP in zaradi prenosa prionov s človeka na človeka iatrogeno ali z goveda na človeka s hrano (14).

Sporadična CJB (sCJB) je najpogostejša oblika PB in je dokaj enakomerno razširjena po svetu z obolenostjo 1–2/milijon/leto. Oboleli so stari v povprečju 66 let, bolezen traja v povprečju 4–6 mesecev, izredno redko dlje kot dve leti. Poleg hitro napredajoče demence in mioklonizmov so lahko prisotni piramidni, ekstapiramidni, cerebelarni znaki in motnjne vide. Dedna ali genetska CJB (d/gCJB) predstavlja približno 10 % vseh oblik CJB. Pojavlja se nekoliko bolj zgodaj kot sCJB. Vzrok za nastanek d/gCJB so določene točkovne mutacije ali oktapeptidne insercije v PRNP, ki se kažejo s klinično sliko in patomorfološkimi spremembami, značilnimi za CJB. Penetranca genetskih napak, odgovornih za bolezen, je skoraj 100 %. d/gCJB se dedujejo avtosomalno dominantno, kot vse d/gPB, čeprav je 47 % gCJB brez družinske anamneze. Iatrogena CJB (iCJB) se pojavlja kot posledica zdravstvenega posega. Do sedaj je ugotovljeno preko 350 primerov iCJB (15). Najštevilnejši so prenosi z rastnim hormonom, pridobljenim iz hipofiz umrlih (191 primerov, od teh 106 v Franciji), sledijo prenosi s presadkom dure umrlih (169 primerov, od teh 133 na Japonskem), z nevrokirurškimi inštrumenti (5 primerov), z roženico (4 primeri), z gonadotropnim hormonom FSH (4 primeri) in s stereotaktičnimi elektrodami (2 primera). Hormoni hipofize in dure umrlih zaradi nevarnosti iatrogenega prenosa niso več v uporabi, prav tako pri bolnikih s sumom na PB ne izvajamo nevrokirurških posegov, če ni nujno. V nujnih primerih kirurške inštrumente po posegu uničimo.

Nova različica (angl. *variant*) CJB (vCJB) je posledica prenosa prionov bovine spongiformne encefalopatije (BSE) ali bolezni norih krav na človeka s hrano. Do prenosa je prvič prišlo v Veliki Britaniji (VB), kjer se je v osmedesetih letih prejšnjega stoletja pojavila epidemija BSE, deset let kasneje pa posebna oblika PB pri mladih ljudeh, poimenovana vCJB (16). Do septembra 2009 je v VB za to boleznijo umrlo 165 ljudi, štirje so bili še živi (17). Kasneje so BSE ugotovili v različnih

državah Evrope in sveta, v katerih so jo aktivno iskali, med drugimi tudi pri nas (18). Poleg VB se je vCJB do sedaj pojavila še v Franciji (25 primerov), Španiji (5 primerov), na Irskem (4 primeri), na Portugalskem (2 primera), na Nizozemskem (3 primeri), v ZDA (3 primera), Italiji, Kanadi, na Japonskem ter v Savdski Arabiji (po 1 primer) (17). Zaenkrat obolevanje za vCJB večinoma mlajši ljudje, v povprečju stari 28 let. Bolezen traja v povprečju 14 mesecov. Klinično se kaže s psihičnimi težavami in bolečinami v rokah, nato se pojavijo cerebelarni znaki in kognitivni upad. Pri vCJB se prioni odlagajo ne le v živčevju, ampak tudi v limforetikularnem tkivu (19). Zaradi tega je odkrivanje novih primerov vCJB v Evropi in svetu pomembno, saj obstaja nevarnost prenosa bolezni s človeka na človeka s krvjo in s presadki organov. V VB so do sedaj v 4 primerih ugotovili prenos vCJB s krvjo (20).

### **Dedne oz. genetske PB (d/gPB)**

Poleg d/gCJB sta opisani še dve obliky d/gPB, Gerstmann-Straussler-Scheinkerjev sindrom (GSS) in usodna družinska nespečnost (angl. fatal familial insomnia – FFI) (21). Pri obej gre za značilne točkovne mutacije v PRNP. Pri GSS je v ospredju prizadetost malih možganov, ki se kaže z ataksijo, čeprav so možne tudi druge klinične slike. Značilno je odlaganje večjih skupkov prionov v malih in velikih možganh v obliku multicentričnih amiloidnih plakov. Pri FFI pa je najbolj prizadet talamus, bolniki pa imajo težave s spanjem in disfunkcijo avtonomnega živčnega sistema. Histopatološko gre za propad nevronov in glioza talamusa s komaj zaznavnim odlaganjem prionov v oddaljenih predelih možganov. Pri GSS in FFI, tako kot tudi pri vseh drugih oblikah PB, se lahko proti koncu bolezni razvijeta demena in akinetični mutizem.

### **Kuru**

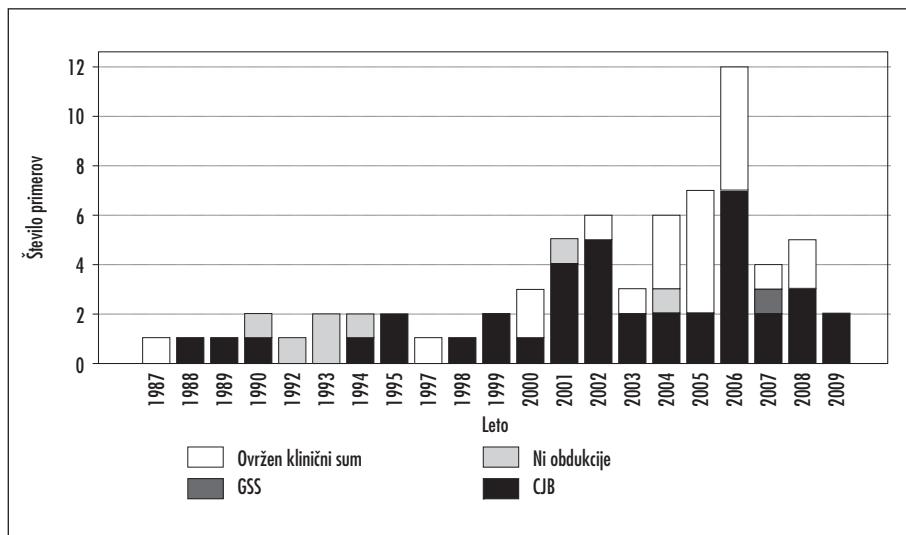
Kuru, sedaj že zgodovinska PB prebivalcev plemena Fore in sosednjih plemen vzhodnega dela Papue Nove Gvineje, je veliko pripomogla k razumevanju PB. Klinično se je kuru kazal s tresenjem (od tod izhaja ime bolezni) trupa in ataktično hojo. Ugotovitev, da so histopatološke spremembe v možganih, umrilih za kurujem, in v možganih poginulih ovc

za praskavcem zelo podobne, je bila temelj za prenos kuruja in kasneje CJB na primate, za kar je D. Carleton Gajdusek dobil Nobelovo nagrado leta 1976 (22–24).

Kuru je kužna oblika PB, ki se je prenšala med člani plemena Fore z ritualnim endokanibalizmom. Dobitnik Nobelove nagrade Gajdušek razlagata, da so člani plemena po smrti obolelih s kurujem pripravljalni in uživali ostanke umrlih, misleč, da bo na ta način duh umrlega ostal prisoten še naprej med njimi. Zbolele so predvsem ženske, ki so pripravljale hrano, in otroci, ki so jim bili prav tako kot ženskam namenjeni manj kakovostni deli telesa, med njimi možgani. Odrasli moški so jedli meso, zato niso zboleli (25, 26). Čeprav je bil ritualni endokanibalizem do leta 1960 popolnoma opuščen, so se zadnji oboleli za kurujem pojavili v tem stoletju, kar kaže na izjemno dolgo inkubacijo bolezni (27, 28).

### **PRIONSKE BOLEZNI V SLOVENIJI**

Od leta 1995 je Slovenija vključena v zaporedne triletne projekte EU, katerih naloga je sledenje, diagnostika in raziskovanje PB, da bi dobili natančen vpogled v pojavljanje teh bolezni, njihovo klinično in patomorfološko sliko ter njihovo etiopatogenezo, ki še vedno ni popolnoma razjasnjena. V Uradnem listu RS št. 2/2001 je izšla določba Odredbe o preventivnih ukrepih v zvezi s prenosljivimi spongiformnimi encefalopatijskimi, po kateri je obvezna obdukcija in posmrtna diagnostika umrlih s kliničnim sumom na CJB na Inštitutu za patologijo MF v Ljubljani, ne glede na mesto smrti bolnika. V obdobju štirinajstih let od 1987 do vključno leta 2000 je bilo v Sloveniji postavljenih 11 diagnoz zanesljive CJB, v obdobju osmih let, od leta 2001 do septembra 2009, pa je bilo postavljenih 28 diagnoz zanesljive CJB in en primer GSS (slika 1). V celotnem obdobju je bilo ovрženih 22 kliničnih sumov na CJB, pri 7 ni bila opravljena obdukcija. Med ovрženimi sumi je bila najpogostejsa nevropatološka diagnoza Alzheimerjeva bolezen z dodatno patologijo ali brez, imeli smo po en primerBinswangerjeve bolezni, Whipplove bolezni, multiinfarktne demence, paraneoplastičnega sindroma po karcinomu želodca, difuzne hipoksične okva-



Slika 1. Grafični prikaz letne incidence potrjenih in ovrženih kliničnih sumov na Creutzfeldt-Jakobovo bolezen v Sloveniji od 1986 do 1994 (retrospektivno), 1995 do 2009 (prospektivno). V letu 1996 ni bilo nobenega kliničnega suma, v letu 2007 je edini primer genetske prionske bolezni v Sloveniji, Gerstmann-Staussler-Scheinkerjev sindrom.

re možganov, neopredeljene taupatije in karcinoze leptomening. Pri 30 zanesljivih CJB je bila opravljena analiza PRNP, s katero smo ugotavljali stanje na polimorfnem kodonu 129 PRNP in morebitne mutacije, odgovorne za bolezen. Genska analiza je pokazala, da je pri vseh testiranih primerih zanesljive CJB šlo za sCJB, 25 umrlih so bili homozigoti za metionin na kodonu 129, le eden je bil homozigot za valin in 4 so bili heterozigoti na kodonu 129, kar se sklada z ugotovitvijo, da so homozigoti za metionin na kodonu 129 najbolj dovetzni za razvoj CJB. Bolnica z zanesljivo GSS je bila za življenja vodena pod diagnozo spinocerebelarna atrofija, ki ni bila potrjena z genskimi preiskavami. Pregled možganov je pokazal spremembe, značilne za GSS, posmrtna analiza PRNP pa je pokazala mutacijo P102L, ki je najbolj pogosta pri GSS. Družinska anamneza je pri bolnici negativna, torej gre za prvi pojav mutacije v družini in prvi pojav te bolezni pri nas.

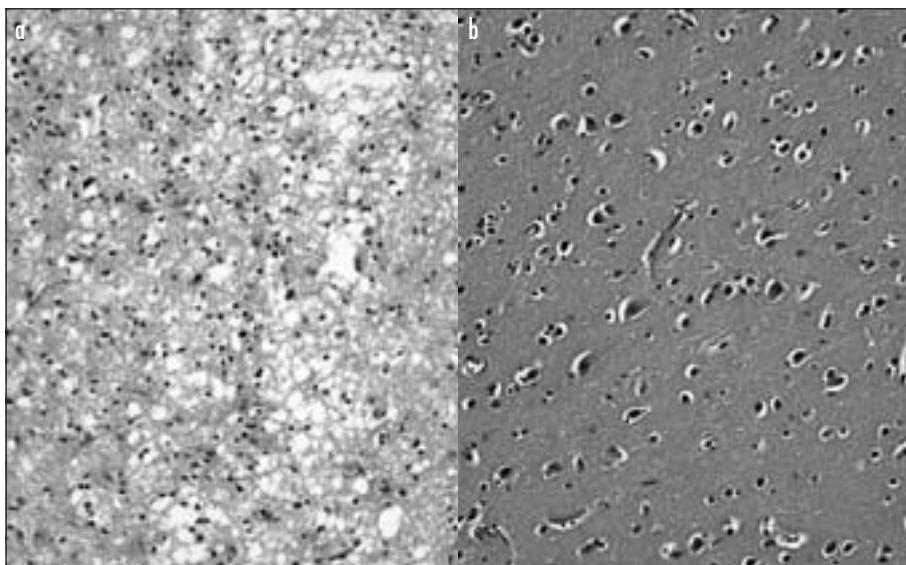
## DIAGNOSTIKA PB

Klinična slika različnih PB je pestra in je zelo slikovito predstavljena v članku Richarda Knighta in Boba Willa (29). Tukaj se bomo osredotočili na diagnostiko najpogosteje in

pri nas zaenkrat skoraj edine oblike PB, to je CJB. Zelo je pomembno, da se lečeči zdravniki iz različnih področij medicine, ki pridejo v stik z bolnikom s hitro napredujočo demenco (HND) pri starejših ali s psihiatričnimi težavami ob motnjah čutil in hoje pri mladih, zavedajo, da lahko gre za CJB. Prav tako je pomembno, da so seznanjeni z merili, po katerih se klinični sum na CJB opredeli kot možna ali verjetna CJB. Diagnostična merila so navedena v knjižici »Navodila za obravnavo bolnikov s Creutzfeldt-Jakobovo boleznijo«, ki jo je pripravila Strokovna skupina za epidemiološko spremeljanje CJB v Sloveniji, izdal in distribuiral pa Inštitut za varovanje zdravja RS. Knjižica je dostopna tudi na spletu (30).

Poleg klinične slike hitro napredujoče demence in spremeljajočih nevroloških znakov ter simptomov diagnostična merila vključujejo še EEG, analizo likvorja na beljakovino 14-3-3 in MR možganov, zlasti DWT (angl. *diffusion weighted imaging*).

Patološko spremenjen EEG s periodičnimi trifaznimi ostrimi valovi je značilen, vendar ne patognomoničen za sCJB (ima 66% specifičnost in 74% občutljivost) (29). Pri bolnikih z vCJB do sedaj niso opazili periodičnih



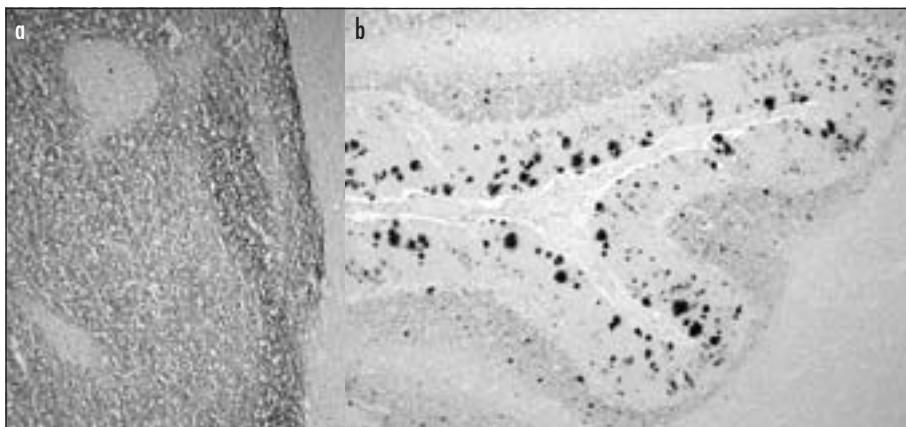
Slika 2. Histološka slika sprememb v možganski skorji možganov obolenega s CJB (a) v primerjavi s histološko sliko neprizadete možganske skorje (b). a) Prisoten je popoln propad nevronov, reaktivna astroglioza in spongiiformna degeneracija nevropila.

ostrih valov v EEG-ju, tako da EEG ni vključen v diagnostična merila pri tej obliki CJB.

MR možganov izključi nekatere druge vzroke HND, poleg tega pa pokaže na sekvenci T2 in DWI značilen ojačan signal v putamnih, glavah kavdatusov in v možganski skorji. Ta najdba ima 94 % specifičnost in 92 % občutljivost za sCJB (31). DWT MR pri vCJB pokaže

značilno ojačan signal v pulvinarjih in dorzomedialnih jedrih talamus, kar je patognomonična slika za vCJB (32).

Standardna preiskava likvorja na beljakovine, sladkor in celice pri PB ne pokaže posebnosti. Preiskava na beljakovino 14-3-3, ki je sestavina možganskih celic in se pri hitrem propadanju le-teh izloča v likvor, je



Slika 3. Imunohistokemijski prikaz odlaganja patološke oblike prionskega proteina,  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ , v obolenih z dvema oblikama prionske bolezni, CJB (a) in GSS (b). a) Sinaptični tip odlaganja  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  v striatumu. b) Številni multacentrični plaki v molekularni plasti skorje malih možganov bolnice z GSS. Monoklonko protitelo 12F10, Cayman Chemical, ZDA.

pomembna klinična preiskava, ki ima 94 % občutljivost in 84 % specifičnost za sCJB, medtem ko je pri vCJB pozitivna le v 45 % (33).

Zanesljiva diagnoza vseh oblik CJB razen dedne oz. genetske, pri kateri je mogoče postaviti diagnozo z analizo PRNP za življenja bolnika, sloni na posmrtnem pregledu možganov. Makroskopsko so možgani običajno brez posebnosti, le pri dlje časa trajajoči bolezni se razvije očitna atrofija možganov. Histopatološke spremembe – propad nevronov, proliferacija reaktivne astroglije in spongiformna degeneracija nevropila prizadete skorje velikih in malih možganov ter subkortikalne sive možganovine, so značilne za CJB, vendar niso patognomonične (slika 2a, b). Zato je potreben imunohistokemičen dokaz agregatov PrP<sup>Sc</sup> v prizadetih možganh ob uporabi specifičnih protiteles. Šele pozitivna imunohistokemična reakcija na prione v sivi možganovini zanesljivo potrdi klinični sum na CJB. Amiloidni »kuru« plaki pri 10 % sCJB, »floridni« plaki pri vseh vCJB ter multicentrični plaki pri GSS, ki so vidni v standardnem barvanju histoloških preparatov s hematoksilin-eozinom, so patognomonična najdba,

vendar je tudi v teh primerih potrebna imunohistokemijska potrditev, da gre za skupke prionov (slika 3a, b). Za diagnozo iCJB je poleg zanesljive diagnoze CJB potreben podatek o prejemu tkiv mrtev ali nevrokirurških posegov v preteklosti umrlega.

Stanje na polimorfнем kodonu 129 PRNP in slika Western analize PrP<sup>Res</sup> določi sev priona. Do sedaj je prepoznanih 6 sevov, ki vplivajo na inkubacijo, potek in trajanje bolezni, klinično sliko in nevropatološke spremembe (12). V Sloveniji zaenkrat opravimo analizo celotnega PRNP, določamo tudi stanje na kodonu 129, ne delamo pa Western analize, tako da sevov prionov zaenkrat ne moremo natančno določiti.

## ZAKLJUČEK

Čeprav so PB redke in zaenkrat neizogibno smrtne, sta natančna diagnostika in sledenje teh bolezni izrednega pomena, delno zaradi njihove neobičajne in še nepopolno pojasnjene etiopatogeneze, predvsem pa zaradi možnosti prenosa teh bolezni s človeka na človeka z zdravljenjem ter z goveda na človeka s hrano.

## LITERATURA

- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136–44.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 13363–83.
- Griffit JS. Self replication and scrapie. *Nature* 1967; 215: 1043–4.
- Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science* 2004; 305: 673–6.
- Barria MA, Mukherjee A, Gonzales-Romero D, et al. De novo generation of infectious prions in vitro produces a new disease phenotype. *Plos Pathol* 2009; 5: e1000421. Dosegljivo na: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2675078>
- Diringer H, Beeches M, Oberdieck U. The nature of the scrapie agent: the virus theory. In: Björnsson J, Carp RI, Loewe A, et al., eds. *Slow infections of the central nervous system: the legacy of dr. Björn Sigurdsson*. New York: New York Academy of Sciences, 1994: 246–8.
- Somoneon S, Ruchoux MM, Vignier N, et al. Small critical RNAs in the scrapie agent. *Nature Precedings* 2009; hdl:10101/npre.2009.3344.1. Dosegljivo na: <http://precedings.nature.com/documents/3344/version/1>
- Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institute of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513–29.
- Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, et al. First experimental transmission of fatal familial insomnia. *Nature* 1995; 376: 434–5.
- Ghetti B, Piccardo P, Frangione B, et al. Prion protein amyloidosis. *Brain Pathol* 1996; 6: 127–45.
- Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of »new variant« CJD. *Nature* 1996; 383: 685–90.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224–33.
- Notari S, Capellari S, Giese A, et al. Effects of different experimental conditions on the PrP<sup>Sc</sup> core generated by protease digestion: implications for strain typing and molecular classification of CJD. *J Biol Chem* 2004; 279: 16797–804.

14. Budka H. Portrait of Creutzfeldt-Jakob disease. In: Hörlmann B, Riesner D, Kretzschmar, eds. *Prions in humans and animals*. Berlin-New York: De Gruyter, 2006: 195–203.
15. Brown P. Transmissible spongiform encephalopathy. In: Goetz C, ed. *Textbook of clinical neurology*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Saunders, 2007.
16. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. *Lancet* 1996; 347: 921–5.
17. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU). Dosegljivo na: <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
18. Letna poročila VURS in druge publikacije. Dosegljivo na: [http://www.vurs.gov.si/si/letna\\_poročila\\_vurs\\_in\\_druge\\_publikacije/](http://www.vurs.gov.si/si/letna_poročila_vurs_in_druge_publikacije/)
19. Hill AF, Zeidler M, Ironside JW, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99–100.
20. Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, et al. A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-imlicated blood transfusions. *Vox Sang* 2009; 97: 211–8.
21. Kovács GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, et al. Mutations of the prion protein gene: phenotypic spectrum. *J Neurol* 2002; 249: 1567–82.
22. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959; 274: 289–90.
23. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794–6.
24. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388–9.
25. Mathews JD, Glasse RM, Lindenbaum S. Kuru and cannibalism. *Lancet* 1968; 292: 449–52.
26. Alpers RM. Epidemiology and clinical aspects of kuru. In: Prusiner SB, McKinley MP, eds. *Prions*. San Diego: Academic Press, 1987; 451–65.
27. Collinge J, Witfield J, McKintosh E, et al. Kuru in 21<sup>st</sup> century – an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367: 2068–74.
28. Alpers MP. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3707–13.
29. Knight RSG, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 36–42.
30. Navodila za obravnavo bolnikov s Creutzfeldt-Jakobovo boleznijo. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/javne\\_datoteke/1136-NavodilazcrobnavocabolnikacscCreutzfeldtc-cjakobovocaboleznijo.pdf](http://www.ivz.si/javne_datoteke/1136-NavodilazcrobnavocabolnikacscCreutzfeldtc-cjakobovocaboleznijo.pdf)
31. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443–9.
32. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol* 2007; 17: 1200–11.
33. Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, et al. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 744–8.



Irena Grmek-Košnik<sup>1</sup>, Tatjana Lejko Zupanc<sup>2</sup>, Urška Dermota<sup>3</sup>, Helena Ribič<sup>4</sup>, Andreja Škafar<sup>5</sup>

# Meningitis in epiduralni absces po epiduralni anesteziji, povzročena z bakterijo MRSA domačega okolja (CA-MRSA)

*Meningitis and Epidural Abscess after Epidural Anaesthesia  
Due to Community-Acquired MRSA (CA-MRSA)*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** meningitis, proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* (MRSA), MRSA domačega okolja (CA-MRSA) Proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* domačega okolja (CA-MRSA) najpogosteje povzroča okužbe kože pri sicer zdravih osebah. Okužba s CA-MRSA lahko napreduje tudi v invazivno okužbo mehkega tkiva, nekrozantno pljučnico, bakteriemijo in celo v smrt. V prispevku opisujemo potek bolnišnične okužbe bolnice z meningitism in epidurálnim abscesom, povzročenim s to bakterijo. Podatke smo pridobili s pregledom dokumentacije. Predhodno smo v isti bolnišnici že osamili CA-MRSA pri treh osebah. Z molekularnimi metodami smo dokazali, da gre v vseh štirih primerih za isti sev, torej najverjetnejše za bolnišnično okužbo, vira pa nismo uspeli identificirati.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** meningitis, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) most frequently causes skin infections among previously healthy people. Infection with CA-MRSA may develop into an invasive infection of soft tissue, necrotizing pneumonia, bacteremia and may even result in death. We describe the hospital-acquired infection of a patient with meningitis and epidural abscess caused by CA-MRSA. The data were acquired through a review of medical documentation. We had had previously documented CA-MRSA in three patients at the same hospital. With molecular methods we proved that all four cases had the same strain and therefore it seemed that they were hospital-acquired, although the source was not identified.

---

<sup>1</sup> Dr. Irena Grmek Košnik, dr. med., Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gospovsavska 12, 4000 Kranj.

<sup>2</sup> Prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Urška Dermota, univ. dipl. mikrobiol., Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gospovsavska 12, 4000 Kranj.

<sup>4</sup> Helena Ribič, dr. med., Laboratorij za medicinsko mikrobiologijo, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gospovsavska 12, 4000 Kranj.

<sup>5</sup> Andreja Škafar, dr. med., Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Kidričeva 34, 4000 Kranj.

## UVOD

Stafilokoki povzročajo do 2,4 % doma pridobljenih gnojnih meningitisov in do 8 % vseh gnojnih meningitisov (1). Stafilokokni meningitisi so večinoma zaplet diagnostičnih in kirurških posegov na osrednjem živčevju ali zaplet po poškodbah glave. Meningitis se lahko pojavi tudi med stafilokokno sepso ali endokarditisom. Bolezen se pojavi nenadno – z glavobolom, s slabostjo, z bruhanjem in z vročino. Naglo se pojavijo motnje zavesti (stupor, koma) in krči. Bolezen ima veliko smrtnost (do 40%) (1). Pogosto je pridružen tudi epiduralni absces, zlasti če gre za predhodni kirurški poseg. Zapleti bolezni so možganski absces in trajne možganske okvare.

V zadnjih desetletjih veliko bolnišničnih okužb povzroča proti meticilinu odporna bakterija *Staphylococcus aureus* (MRSA), ki so jo prvič dokazali leta 1961 v Veliki Britaniji (2). Bakterija se je v nekaj letih razširila po vsem svetu in postala glavna povzročiteljica epidemij bolnišničnih okužb v zdravstvenih in negovalnih ustanovah (angl. *hospital acquired* MRSA, HA-MRSA) (3). Bolnišnični sevi MRSA povzročajo okužbe pri ljudeh vseh starosti, ki so v bolnišnici in imajo prisotne dejavnike tveganja (4). Po letu 1990 so se v svetu začeli pojavljati tudi sevi MRSA, ki so povzročali okužbe pri osebah, ki niso imele dejavnikov tveganja in ne predhodnega stika z bolnišnicami (5). Ti zunajbolnišnični sevi (angl. *community-acquired* MRSA, CA-MRSA) najpogosteje povzročajo okužbe kože in mehkega tkiva pri sicer zdravih osebah. Okužba s CA-MRSA lahko napreduje tudi v invazivno okužbo mehkega tkiva, nekrozantno pljučnico, bakteriemijo in smrt (6–10). V zadnjem času opažamo, da sevi CA-MRSA krožijo tudi v bolnišničnem okolju in povzročajo bolnišnične okužbe (9–11).

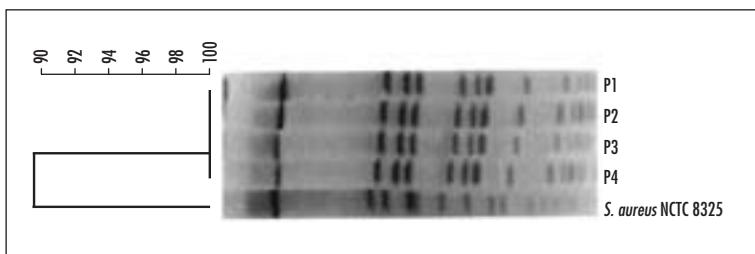
Sevi CA-MRSA se od bolnišnično pridobljenih MRSA sevov razlikujejo po molekularnih in mikrobioloških karakteristikah. Ti sevi so v večini odporni le proti betalaktamskim antibiotikom in redkeje proti fluorokinolonom, makrolidom, linkozamidom in aminoglikozidom, lahko pa so tudi večkratno odporni proti antibiotikom (12–17).

Imajo manjšo različico stafilokoknega kasetnega kromosoma me (SCCmec tip IV

ali V) ali drugo različico stafilokoknega kasetnega kromosoma, vendar imajo lahko tudi nekateri bolnišnični sevi MRSA SCCmec tip IV. Pogosto imajo na bakteriofagu gen luk-S-lukF, zapis za toksin Panton Valentin levkocidin (PVL) in druge virulenčne dejavnike (8–13). Prave definicije CA-MRSA na osnovi molekularnih in fenotipskih značilnosti torej ne moremo več oblikovati (8–17).

## PRIKAZ PRIMERA

Petinpetdesetletna bolnica je bila konec meseča maja leta 2004 sprejeta v bolnišnico na planirano transvaginalno histerektomijo. Ob sprejemu je bila brez kliničnih in laboratorijskih znakov vnetja (levkociti  $8,5 \times 10^9/L$ , CRP  $< 8 \text{ mg/L}$ ). Operativni poseg je bil izveden v lokalni (epiduralni) anesteziji tretji dan po sprejemu. Bolnica je imela vstavljen epiduralni kateter. Po opravljenem posegu je imela dva dni mravljinčaste noge. Četrti dan po operaciji jo je začelo mraziti, na mestu vstavitve epiduralnega katetra se je pojavilo srbenje. Peti dan po posegu je imela ponovno mravljinčaste noge. Začel ji je trdeti vrat, od bolečin v hrbitenici in vratu se je za kratek čas tudi onesvestila. Pojavila se je retencija urina. Stanje se ji je iz dneva v dan slabšalo. Osmi dan po operaciji je imela povisano temperaturo ( $39^\circ\text{C}$ ) in gnojno okužbo mesta vboda. Ta dan so bolnici odstranili konico epiduralnega katetra in jo poslali na mikrobiološko analizo. Mesto okrog vstavljenega epiduralnega katetra je bilo rdeče in gnojno. Levkociti v krvi so bili  $5,8 \times 10^9/L$  in CRP  $50 \text{ mg/L}$ . Zaradi suma na meningitis so ji predpisali cefotaksim in jo premestili na Kliniko za infekcijske bolezni v vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana. Ob sprejemu je bila bolnica sicer neprizadeta, imela pa je hude bolečine v ledvenem predelu in močno izražene meningealne znaake. Nevrološki pregled je bil v mejah normale. Opravili so magnetno resonanco (MR) predela hrbitenice, kjer je bil vstavljen epiduralni kateter. Preiskava je pokazala epiduralno kolekcijo od L1 do L3, meninge pa so se po aplikaciji kontrastnega sredstva obarvale, kar je značilno za meningitis. Po prejemu izvida mikrobioloških preiskav so bolnico zdravili s kombinacijo vankomicina in rifampina 42 dni. Operativ-



Slika 1. PFGE dendrogram štirih izolatov MRSA bolnic P1, P2, P3 in P4. Sev *S. aureus* NCTC 8325 je kontrolni sev.

nega posega zaradi epiduralnega abscesa ni potrebovala. Povišano temperaturo ( $39^{\circ}\text{C}$ ) je imela okoli deset dni. V poteku zdravljenja je prišlo tudi do uroinfekta. V času bivanja v bolnišnici je shujšala 13 kg, oslabela, pojavile pa so se ji tudi osebnostne in nevrološke težave, predvsem blažja inkontinenca. Ob kontrolni MR obarvanja mening ni bilo več videti in tudi kolekcije so se zmanjšale, laboratorijski izvidi pa so bili normalni.

V Laboratoriju za medicinsko mikrobiologijo Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj smo iz konice epiduralnega katetra osamili sev MRSA, ki je bil občutljiv za vankomicin, gentamicin, tobramicin, eritromicin, klindamicin, ciprofloksacin, trimetoprim s sulfametoksalozom, kloramfenikol, rifampin, mupirocin in linezolid. Sev je bil odporen proti oksacilinu (MIK 64–256 mg/L), cefoksitinu, penicilinu, kanamicinu, tetraciklinu in fusidinski kislini (MIK 4–16 mg/L). Z molekularno metodo verižne reakcije s polimerazo nismo dokazali genov, ki imajo zapis za enterotoksine, toksin toksičnega šok sindroma, eksfoliativni toksin A in B, betahemolizin in levkocidin M. Sev je imel gen z zapisom za eksfoliativni toksin D, gen lukS-lukF (toksin Panton Valentin levkocidin) in gen meCA. Dokazali smo SCC-mec tip IV in pomožni genski regulator – agr group 3.

V bolnišnici smo prvič zaznali bakterijo CA-MRSA v maju leta 2003 pri dveh bolnicah (P1, P2) pooperativno iz brisov ran. Bolnični sta imeli operativni poseg isti dan in ležali sta v isti sobi. Po navodilu mikrobiologa so obema bolnicama poleg brisa rane odvzeli še nadzorne kužnine (bris žrela, bris nosu in bris pazduh ter dimelj) na preiskavo na MRSA. Nadzorne kužnine so bile odvzete tudi zdravniku operatorju, anesteziologu in tehniku

anesteziologa (bris žrela, bris nosu in bris pazduh). Vira bakterije MRSA nismo našli, saj so bile vse odvzete nadzorne kužnine negativne. Marca 2004 smo pri tretji bolnici (P3) osamili bakterijo MRSA iz konice epiduralnega katetra. Tudi pri tej bolnici je bila pozitivna le konica epiduralnega katetra, vse ostale kužnine, vključno s hemokulturami, pa so bile negativne.

Z metodo makrorestriktijske analize kromosomske DNA v pulzirajočem polju (PFGE) smo ugotovili, da so vsi štirje sevi CA-MRSA pripadali istemu genotipu (genotip A) in so bili filogenetsko sorodni (slika 1).

## RAZPRAVA

V prispevku omenjamo izbruh okužb z bakterijo CA-MRSA med osebami, ki so bile v letih 2003 in 2004 v eni od slovenskih bolnišnic. Osamljeni sevi MRSA iz različnih kužnin bolnic so pritegnili našo pozornost zaradi neznačilnih fenotipskih lastnosti. Sevi so se po občutljivosti razlikovali od endemskih bolnišničnih MRSA-segov. V Sloveniji so bolnišnični MRSA-sevi povečini odporni proti betalaktamskim antibiotikom, fluorokinolonom, makrolidom, linkozamidom in aminoglikozidom. Povprečna starost naših bolnic je bila 53 let, torej starejša populacija. V literaturi pa so najpogosteje opisani primeri okužb, povzročenih s CA-MRSA, v zunajbolnišničnem okolju med otroki in mlajšo populacijo (5–10).

Simptomi okužb so se pri vseh bolnicah pojavili nekaj dni po opravljenem operativnem posegu, kar ustreza kriterijem bolnišnične okužbe. Iz dobljenih rezultatov smo sklepali, da je bil prenos bakterije MRSA možen preko rok zdravstvenega osebja (prehodna kolonizacija) ali s kontaminirano medi-

cinsko opremo in pripomočki v času operativnega posega. Tega nismo mogli potrditi ali ovreči, saj v bolnišnici ni bilo vzpostavljenega presejalnega testiranja na bakterijo MRSA. Prenos preko rok osebja je postal verjetnejši, ko smo pri dveh bolnicah osamili bakterijo MRSA iz konic epiduralnega katetra. Žal nismo uspeli izključiti tudi prenosa preko kontaminirane opreme ali okolja. Predvidevali smo, da sta se bolnici z bakterijo MRSA kolonizirali pri vstavljanju epiduralnega katetra. Operativni poseg pri bolnici z meningitism in abscesom je bil opravljen dva meseca in pol kasneje kot pri predhodni bolnici (P3), pri kateri smo v letu 2004 izolirali CA-MRSA. Bolnici P3 so konico epiduralnega katetra odstranili po rutinskem postopku, in sicer drugi dan po opravljenem operativnem posegu. Iz tega smo sklepali, da je bila konica epiduralnega katetra bolnice P3 le kolonizirana z bakterijo MRSA. Bolnica P4 je imela vstavljenou konico epiduralnega katetra osem dni in v tem času so se pri njej pojavili znaki okužbe z MRSA. Z epidemiološkim poizvedovanjem in pregledom medicinskih popisov vseh štirih bolnic smo ugotovili, da je bil pri vseh operativnih posegih prisoten isti zdravstveni delavec.

Pri podrobnejši mikrobiološki diagnostiki osamljenih sevov smo ugotovili, da so imeli vsi štirje sevi enake fenotipske in molekularne lastnosti. Z metodo PFGE smo ugotovili, da so vsi štirje sevi pripadali istemu genotipu in bili filogenetsko sorodni. Iz dobljenih rezultatov lahko sklepamo, da so bile vse štiri bolnice, ki so bile zdravljene v bolnišnici, kolonizirane ali okužene z istim sevom bakterije MRSA. Z molekularnimi metodami smo potrdili, da gre za MRSA-seve, pridobljene v domačem okolju (CA-MRSA). Vsi štirje sevi MRSA, ki smo jih osamili iz različnih kužnin bolnic, so izločali toksin PVL in bili odporni proti oksacilinu, kanamicinu, tetraciklinu in fusidinski kislini. O pojavu PVL-pozičivih sevov z enakimi fenotipskimi lastnostmi v bolnišničnem okolju poročajo tudi iz drugih evropskih držav (10, 11, 18). Po navedbah nekaterih avtorjev PVL predstavlja povečan potencial za razširitev okužbe (19).

V literaturi je opisanih 13 primerov okužbe centralnega živčnega sistema, povzročenega s CA-MRSA, od tega 12 primerov v zadnjih

štirih letih. Povečini so prizadete mlade osebe (povprečna starost je 28 let), ki so predhodno zdrave. Večino primarnih epiduralnih abscessov povzroča *S. aureus*, sekundarni pa so ponavadi posledica kirurškega posega, pogosto pa tudi drugih posegov, kot je na primer epiduralna anestezija. Če z diagnozo zakasnimo, so posledice zaradi kompresije hrbitenjača lahko hude. V tem primeru je ponavadi potrebno kirurško zdravljenje. Najpogosteji simptom so bolečine v predelu hrbitenice, paraliza, vročina in radikularna bolečina (20). Podatkov o spinalnih epiduralnih abscessih, povzročenih z MRSA, je malo in splošnega soglasja o tem, kakšno je najbolj učinkovito zdravljenje okužbe osrednjega živčevja, ki jih povzroča MRSA, ni (21). Bolnico smo uspešno zdravili s kombinacijo vankomicina in rifampina. Vankomicin sicer predstavlja standardno zdravljenje okužb za zdravljenje MRSA meningitisa, vendar je dokaj pomanjkljivo (počasno baktericidno delovanje in relativno slabo prodiranje v možgansko tekočino). Po podatkih v literaturi bi bilo lahko zdravljenje okužb centralnega živčnega sistema z linezolidom zaradi boljšega prodiranja v likvor uspešnejše od vankomicina, vendar so opisani le štirje primeri uspešno zdravljenega MRSA-meningitisa z linezolidom. Težava je predvsem v bakteriostatski aktivnosti linezolida (22, 23). Novi lipopeptidični antibiotik daptomicin učinkovito baktericidno deluje proti grampozitivnim kokom, vključno s stafilocoki. Na živalskih modelih je pokazal dobro klinično učinkovitost kljub relativno slabemu prodiranju v možgansko tekočino. Opisan je primer uspešno zdravljenega MRSA-meningitisa, kjer so uporabili daptomicina (24).

## ZAKLJUČEK

Epiduralna anestezija je sicer varna metoda analgezije, ki pa se v redkih primerih lahko zaplete z okužbo spinalnega kanala. Pri bolnikih, ki imajo vstavljen epiduralni kateter in imajo lokalne ali sistemskne znake vnetja, je treba misliti tudi na tovrstne zaplete. Ustrezno in pravočasno antibiotično zdravljenje lahko prepreči hude zaplete, zato je nujna tudi mikrobiološka diagnostika. Glede na epidemiološko situacijo moramo pomisliti tudi na

MRSA kot možnega povzročitelja v bolnišnici pridobljene okužbe. Novejši možnosti zdravljenja okužb osrednjega živčevja, ki jih pov-

zroča bakterija MRSA, sta linezolid in daptomicin.

## LITERATURA

1. Marolt Gomiček M, Radšel Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 2002.
2. Jevons MP. »Cefaleni« - resistant staphylococci. Br Med J 1961; 1: 124–5.
3. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (12): 1179–86.
4. Po-Liang L, Lien-Chun C, Chien-Fang P, et al. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. J Clin Microbiol 2005; 43 (1): 132–9.
5. Centers for Disease Control. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997–1999. JAMA 1999; 282 (12): 1123–5.
6. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996–1998. Clin Infect Dis 2001; 33 (7): 990–6.
7. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29 (5): 1128–32.
8. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 2002; 40 (11): 4289–94.
9. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9 (8): 978–84.
10. Otter JA, French GL. The emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a London teaching hospital, 2000–2006. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (7): 670–6.
11. Grmek-Kosnik I, Dermota U, Ribic H, et al. Analysis of Slovenian MRSA strains with susceptibility patterns suggestive of CA-MRSA. Wien Klin Wochenschr. V tisku 2009.
12. Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. J Clin Microbiol 2006; 44 (1): 108–18.
13. Holmes A, Ganner M, McGuane S, et al. *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-Valentine leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. J Clin Microbiol 2005; 43 (5): 2384–90.
14. Ellington MJ, Hope R, Ganner M, et al. Is Panton-Valentine leucocidin associated with the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in the UK? J Antimicrob Chemother 2007; 60 (2): 402–5.
15. Otter JA, French GL. Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. Lancet Infect Dis 2006; 6 (12): 753–5.
16. Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, et al. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harboring the Panton-Valentine leucocidin gene (*pvl*) reveal that *pvl* is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. J Clin Microbiol 2007; 45 (8): 2554–63.
17. Boyle-Vavra S, Ereshefsky B, Wang CC, et al. Successful multiresistant *Staphylococcus aureus* lineage from Taipei, Taiwan, that carries either the novel Staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCCmec) type VT or SCCmec type IV. J Clin Microbiol 2005; 43 (9): 4719–30.
18. Damkjaer Bartels M. Rapid increase of genetically diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. Emerg Infect Dis 2007; 13 (10): 1533–40.
19. Saginur R, Suh KN. *Staphylococcus aureus* bacteraemia of unknown primary source: where do we stand? Int J Antimicrob Agents; 2008; 32 Suppl 1: S21–5.
20. Tang HJ, Lin HJ, Liu YC, Li CM. Spinal epidural abscess – Experience with 46 patients and evaluation of prognostic factors. J Infect 2002; 45: 76–81.
21. Gould KF, Brindle R, Chadwick PR, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother 2009; 63 (5): 849–61.
22. Naesens R, Romsyn M, Druwé P, et al. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol. 2009; 58 (9): 1247–51.
23. Gallaher RM, Pizer B, Ellison JA, et al. Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus* subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. J Infect 2008; 57 (5): 410–3.
24. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. Clin Infect Dis 2008; 47(4): 588–90.



Barbara Šoba<sup>1</sup>, Jernej Logar<sup>2</sup>

## Primeri nevrocisticerkoze v Sloveniji

*Neurocysticercosis Cases in Slovenia*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** nevrocisticerkoza, prevalenca, protitelesa, encimskoimunski test, test Western blot, Slovenija

NAMEN. Ugotoviti razširjenost (prevalenco) protiteles proti ličinkam trakulje *Taenia solium* pri slovenskih bolnikih z nevrološkimi motnjami. Ličinke trakulje *T. solium* povzročajo bolezni cisticerkozo, ki se razvije po zaužitju hrane ali vode, onesnažene z jajčeci te trakulje. Jajčeca z blatom izloča človek, pri katerem parazitira odrasla trakulja. Po zaužitju jajčec se v prebavilih iz njih sprostijo ličinke, ki skozi črevesno steno pridejo v krvni obtok in s krvjo po telesu. Največkrat potujejo v osrednje živčevje, kjer povzročijo t. i. nevrocisticerkozo. MATERIAL IN METODE. V raziskavo smo vključili serumske vzorce in vzorce likvorja, ki so bili v letih od 2001 do 2008 odvzeti 293 bolnikom z nevrološkimi motnjami. Prisotnost protiteles IgG proti ličinkam trakulje *T. solium* smo ugotavljali z encimskoimunskega testa ELISA in potrevali s testom Western blot. REZULTATI IN SKLEPI. Protitelesa proti ličinkam trakulje *T. solium* smo potrdili pri 5 (1,7%) bolnikih z nevrološkimi motnjami. Na podlagi njihovih osebnih podatkov menimo, da so se z jajčeci trakulje najverjetnejne okužili v eni izmed nekdanjih republik Jugoslavije. Rezultati kažejo, da je potrebno na cisticerkozo pomisliti predvsem pri bolnikih, ki so se v Slovenijo priselili iz krajev, kjer je cisticerkoza endemična, in pri turistih, ki se s teh področij vračajo.

101

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** neurocysticercosis, prevalence, antibodies, enzyme immunoassay, Western blot, Slovenia

OBJECTIVE. To examine the prevalence of antibodies to *Taenia solium* cysticerci among Slovenian patients with neurological disorders. The larval stage of the *T. solium* tapeworm causes an infection called cysticercosis. Humans acquire cysticercosis through ingestion of food and water contaminated with *T. solium* eggs excreted in faeces of humans carrying an adult worm. Once in the digestive tract, the eggs release larvae which enter systemic circulation through the intestinal wall, and are carried to different organs of the host. In most cases, larvae infest the brain and its membranes and cause neurocysticercosis. MATERIALS AND METHODS. Between 2001 and 2008, 293 Slovenian patients with neurological disorders were serologically examined for the presence of IgG antibodies to *T. solium* larvae by enzyme immunoassay ELISA and Western blot. RESULTS AND CONCLUSION. Antibodies to *T. solium* larvae were confirmed in 5 (1.7%) patients with neurological disorders. Due to their personal data we assume that these patients were infected in one of the former Yugoslav republics. Therefore, clinicians should pay more attention to neurocysticercosis, particularly among immigrants and tourists returning from endemic areas.

<sup>1</sup> Asist. dr. Barbara Šoba, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Jernej Logar, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Odrasla trakulja *Taenia solium*, ki je dolga 2–4 m, parazitira v tankem črevesu človeka, edinega gostitelja odraslega parazita. Človek se kot končni gostitelj okuži s slabo prepečenim ali prekuhanim svinjskim mesom, ki vsebuje ličinke te trakulje. Jajčeca trakulje, ki jih človek izloča z blatom, lahko okužijo hrano in vodo. Človek se lahko okuži tudi po zaužitju jajčec v onesnaženi hrani ali vodi ali po samookužbi. V tem primeru je človek vmesni gostitelj trakulje. Iz jajčec se v prebavilih razvijejo ličinke, imenovane cisticerki. Te skozi črevesno steno pridejo v krvni obtok in s krvjo po telesu. Če ličinke okužijo možgane, govorimo o nevrocisticerkozi (1).

Nevrocisticerkoza je povsod po svetu najpogosteša parazitska okužba osrednjega živčevja in glavni vzrok pridobljene epilepsije (2, 3). Endemična je v večini razvijajočih se držav Azije, Latinske Amerike ter srednje in južne Afrike. Vse pogosteje o njej poročajo tudi v razvitih državah, predvsem zaradi povečanega priseljevanja bolnikov, okuženih s *T. solium*, in pogostega potovanja turistov v endemične kraje (4–6).

Pri postavljanju diagnoze nevrocisticerkoze se je potrebno vedno opreti na klinične, radiološke in epidemiološke podatke oz. preiskave. Nesoren diagnostični kriterij za nevrocisticerkozo je dokaz zajedavca v možganih s histološkimi ali radiološkimi preiskavami. V diagnostiki nevrocisticerkoze predstavlja serologija dodatno preiskavo, ki jo vedno pojasnjujemo skupaj z rezultati zgoraj omenjenih preiskav (3, 4, 7).

V naši raziskavi smo pri slovenskih bolnikih z nevrološkimi motnjami s serološkima preiskavama ELISA in Western blot (WB) ugotavljali prevalenco protiteles IgG proti ličinkam trakulje *T. solium*.

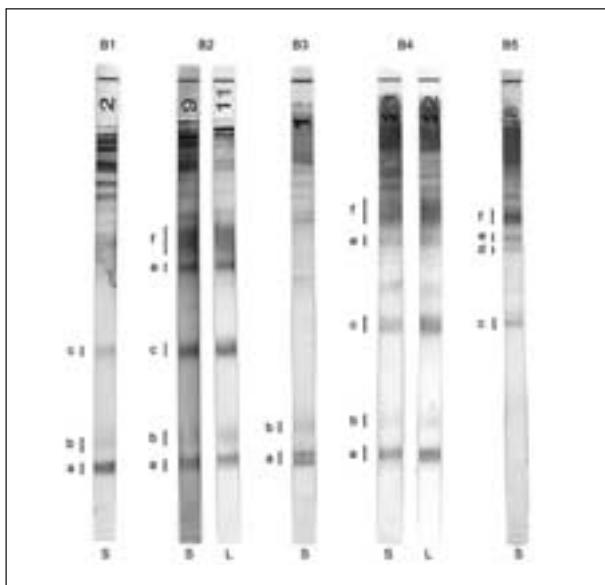
## MATERIALI IN METODE

Prisotnost protiteles IgG proti ličinkam trakulje *T. solium* smo v Laboratoriju za parazitologijo Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ugotavljali v serumskih vzorcih in vzorcih likvorja, ki so bili v letih 2001–2008 odvzeti 293 bolnikom s sumom na nevrocisticerkozo. Bolniki obeh spolov različne starosti in iz

vse Slovenije so imeli vsi nevrološke motnje in/ali z računalniško tomografijo (CT) ali ultrazvokom ugotovljeno eno ali več cist v možganih. Prisotnost protiteles IgG smo v letih 2001–2007 ugotavljali s standardiziranim, komercialnim encimskoimunskim testom *Taenia solium* IgG ELISA (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Nemčija), v letu 2008 pa s standardiziranim encimskoimunskim testom ELISA proizvajalca Biotrin International (Lyon, Francija). Pri vseh vzorcih, pri katerih smo z omenjenima testoma ELISA ugotovili prisotnost protiteles IgG proti ličinkam trakulje *T. solium*, smo prisotnost teh protiteles potrjevali še s komercialnim testom Cysticercosis Western blot IgG (LDBIO DIAGNOSTICS, Lyon, Francija). V skladu z interpretacijo, ki jo navaja proizvajalec testa Cysticercosis WB IgG, so v serumskem vzorcu prisotna protitelesa IgG proti ličinkam *T. solium* takrat, ko se na nitroceluloznom membranskem traku obarvata vsaj dva izmed šestih pasov beljakovin ličink *T. solium* molekulske mase 6–8, 12, 23–26, 39, 45 in 50–55 kDa. V vzorcu likvorja so prisotna protitelesa IgG proti ličinkam *T. solium*, če se na membranskem traku obarva vsaj eden izmed šestih omenjenih pasov. Za aktivno cisticerkozo je značilen pas, ki ustrezba beljakovinam ličink *T. solium* velikosti 6–8 kDa. Zaradi možne navzkrižne reaktivnosti protiteles, ki se tvorijo ob okužbi s trakuljo *Echinococcus* spp., z antigeni ličink *T. solium* smo vse pozitivne serumski vzorce in vzorce likvorja testirali še na prisotnost protiteles proti ehinokoku.

## REZULTATI

S testoma ELISA smo protitelesa IgG proti ličinkam trakulje *T. solium* ugotovili pri 13/293 (4,4%) bolnikih z nevrološkimi motnjami. Od teh 13 bolnikov smo omenjena protitelesa s testom WB potrdili v serumskih vzorcih 5 bolnikov (pri 3 ženskah, starih 40, 41 in 47 let, ter 2 moških, starih 41 in 50 let). Prevalanca protiteles proti ličinkam trakulje *T. solium* v serumu bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila 1,7%. Pri 2 izmed 5 bolnikov, pri katerih smo prisotnost protiteles potrdili v serumskih vzorcih, smo protitelesa potrdili tudi v njunih vzorcih likvorja. Glede na interpretacijo testa WB, ki jo navaja proizvajalec, so 4 od 5 bolnikov prebolevali aktivno



Slika 1. Rezultati testa WB pri petih bolnikih (B1–B5), pri katerih smo v njihovih serumskih vzorcih (S) in vzorcih likvorja (L) potrdili prisotnost protiteles IgG proti ličinkam trakulje *T. solium*. Označeni so pasovi, značilni za cisticerkozo: a: 6–8 kDa, b: 12 kDa, c: 23–26 kDa, d: 39 kDa, e: 45 kDa, f: 50–55 kDa. Za aktivno cisticerkozo je značilen pas velikosti 6–8 kDa.

cisticerkozo (slika 1). V nobenem izmed serumskih vzorcev in vzorcev likvorja bolnikov, pri katerih smo potrdili prisotnost protiteles IgG proti ličinkam trakulje *T. solium*, nismo ugotovili protiteles proti chinokoku.

## RAZPRAVA

Okrogli ali ovalni cisticerki, ki lahko merijo od nekaj milimetrov do 1 do 2 cm, se lahko v obliki cist razvijejo v možganih, hrbitenjaši, očeh, skeletnem mišičju in podkožnem tkivu. Simptomi cisticerke so odvisni od števila in lokacije cisticerkov v prizadetih tkivih oz. organih. Kalcinirani, običajno vretenasti cisticerki v skeletnih mišicah lahko povzročijo bolečine in mišično oslabelost, večinoma pa okužba poteka brez simptomov. Tudi vozlički pod kožo so neboleči. Najpogosteje se cisticerki razvijejo v možganih (v 60–90 %), redko v očeh (v 1–3 %) (5, 8). V obeh organih povzročijo hude poškodbe. Cisticerki lahko lebdijo v očeh in s tem zameglijo vid, povzročijo zatekanje v očeh ali odstop očesne mrežnice. Zaradi okužbe lahko pride tudi do izgube vida. Kadar ličinke *T. solium* okužijo možgane in njihove ovojnice, govorimo o nevrocisticerkozi.

Za nevrocisticerkozo so najbolj značilni božjasti podobni napadi, lahko pa se pojavijo tudi glavobol, vodenoglavost, kronični meningitis, zmedenost, demenza, izguba ravnotežja in otekanje možganov (4). Vsi bolniki, vključeni v našo raziskavo, so imeli nevrološke motnje in/ali z računalniško tomografijo ali ultrazvokom ugotovljeno eno ali več cist v možganih, zato je pri njih obstajal sum na nevrocisticerkozo. Serološke preiskave se danes zaradi svoje enostavne izvedbe in cenovne ugodnosti pogosto uporabljajo kot dodatni kriterij v diagnostiki nevrocisticerkoze, vendar se morajo njihovi rezultati vedno pojasnjevati skupaj s klinično sliko in rezultati histoloških ali radioloških preiskav (3, 4, 7). Na trgu je na voljo mnogo seroloških testov, vendar ima večina od njih nizko občutljivost in specifičnost. Zlati standard med serološkimi testi predstavljajo testi WB, ki temeljijo na ugotavljanju protiteles proti glikoproteinskim antigenom ličink *T. solium*. Pri bolnikih z dvema in več cistami ali z napredajočimi poškodbami je specifičnost teh testov blizu 100 %, občutljivost pa se giblje med 94 in 98 %. Njihova glavna pomanjkljivost so pogosti lažno negativni rezultati in s tem mnogo nižja občutljivost ( $\approx 65\%$ ) pri

bolnikih z eno samo cisto ali s kalciniranimi cistami (9, 10). Presenetljivo je tudi to, da je občutljivost in specifičnost testov WB nižja pri ugotavljanju protiteles v likvorju bolnikov z nevrocisticerkozo kot v njihovem serumu (7). Kakor navajajo Gekeler in sodelavci, je občutljivost testa WB, ki smo ga kot potrditveni test uporabili v naši raziskavi, 81,7%, specifičnost pa 99,4% (11).

Nevrocisticerkzo predstavlja enega izmed glavnih zdravstvenih problemov v večini neislamskih držav Azije, Latinske Amerike, pod-saharske Afrike in Oceanije. V teh državah je povezana z revščino na podeželju in s slabou urejeno prasičerejo. Predvsem zaradi povečanega preseljevanja ljudi in pogostega potovanja turistov v endemične kraje poročajo o nevrocisticerkzo vse pogosteje tudi v razvitih državah, kot so ZDA, Kanada, Avstralija in mnoge države Evrope (5, 6, 11). Kakor poročajo Sarti in sodelavci, seropozitivnost na cisticerkzo narašča s starostjo ljudi in doseže vrh v starostni skupini od 46 do 55 let (12). Bolniki, pri katerih smo v naši raziskavi potr-

dili prisotnost protiteles proti ličinkam trakulje *T. solium*, so bili stari med 41 in 50 let, s povprečno starostjo 43,8 let, kar se ujemata z ugotovitvami prej omenjene raziskave. Obolenost za nevrocisticerkzo v Sloveniji je bila med letoma 2001 in 2008 0,25/100000 prebivalcev, s povprečno letno obolenostjo 0,03/100000 prebivalcev. Vseh pet bolnikov, pri katerih smo potrdili prisotnost protiteles proti ličinkam trakulje *T. solium*, je bilo iz Ljubljane in njene okolice. Na podlagi njihovih osebnih podatkov menimo, da so imigrirali v Slovenijo iz ene izmed republik nekdanje Jugoslavije ali pa v teh endemičnih državah najverjetnejše pogosto obiskujejo svoje sorodnike.

Kljub nizki obolenosti za nevrocisticerkzo pri nas bi morali zdravniki tej bolezni nameniti več pozornosti. Vključiti bi jo morali v diferencialno diagnostiko predvsem pri bolnikih z nevrološkimi motnjami, ki se priselijo v Slovenijo iz endemičnih krajev, in pri simptomatskih turistih, ki se z endemičnih področij vračajo.

## LITERATURA

1. Logar J. Parazitologija v medicini. Ljubljana: DZS, 1999.
2. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH, et al. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 411–9.
3. Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. J Clin Neurosci 2009; 16: 867–76.
4. Prasad KN, Prasad A, Verma A, et al. Human cysticercosis and Indian scenario: a review. J Biosci 2008; 33: 571–82.
5. Garcia HH, Gonzales AE, Evans CA, et al. *Taenia solium* cysticercosis. Lancet 2003; 362: 547–56.
6. Flisser A, Sarti E, Lightowers M, et al. Neurocysticercosis: regional status, epidemiology, impact and control measures in the Americas. Acta Trop 2003; 87: 43–51.
7. Del Brutto OH, Rajshekar V, White AC Jr, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology 2001; 57: 177–83.
8. Kraft R. Cysticercosis: an emerging parasitic disease. Am Fam Physician 2007; 76: 91–6.
9. Wilson M, Bryan RT, Fried JA, et al. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. J Infect Dis 1991; 164: 1007–9.
10. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). J Infect Dis 1989; 159: 50–9.
11. Gekeler F, Eichenlaub S, Mendoza EG, et al. Sensitivity and specificity of ELISA and immunoblot for diagnosing neurocysticercosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 227–9.
12. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, et al. Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. Am J Trop Med Hyg 1992; 46: 677–85.

Tjaša Cerar<sup>1</sup>, Katarina Ogrinc<sup>2</sup>, Franc Strle<sup>3</sup>, Eva Ružić-Sabljić<sup>4</sup>

# Primerjava dveh metod za dokaz intratekalne tvorbe borelijskih protiteles

*Comparison of Two Distinct Methods for Determining Intrathecal Synthesis of Borrelial Antibodies*

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** *Borrelia burgdorferi* sensu lato, lymska borelioza, nevroborelioza, intratekalna tvorba

**UVOD.** Lymska borelioza je zootioza, ki jo povzroča spiroheta *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Lymska nevroborelioza označuje razširjeno obliko bolezni, ki prizadene živčevje. Dokaz intratekalne tvorbe borelijskih protiteles predstavlja uporaben diagnostični označevalec. Cilj raziskave je bil določiti intratekalno tvorbo borelijskih protiteles in primerjati dva testa za določitev le-te. **MATERIALI IN METODE.** Intratekalno tvorbo borelijskih protiteles smo dokazovali z dvema metodama (IDEA™ Lyme Neuroborreliosis in s preračunom rezultatov testa LIAISON® po Reiberjevi metodi) pri 33 bolnikih s klinično prepričljivo in 27 bolnikih z možno lymsko nevroboreliozo. **REZULTATI.** Intratekalno tvorbo smo z vsaj enim testom dokazali pri 21/59 (35,6%) bolnikih, od tega pri 19/33 (57,6%) bolnikov s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo. Pogosteje smo dokazali intratekalno tvorbo s preračunom rezultatov testa LIAISON® po Reiberjevi metodi, vendar je bila razlika statistično značilna le za intratekalno nastala IgM-protitelesa pri bolnikih s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo. Rezultati obeh metod so se ujemali v 53/59 (89,9%), tako pri določanju IgM- kot tudi IgG-protiteles. **RAZPRAVA.** Ob primerjavi obeh metod za določitev intratekalne tvorbe nismo zaznali bistvenih razlik. Določitev intratekalne tvorbe se je ponovno izkazala za dober diagnostični označevalec, najpogosteje smo jo dokazali v skupini bolnikov s klinično potrjeno lymsko nevroboreliozo. Relativno nizko občutljivost (le 57,6%) razlagamo s kratkim trajanjem kliničnih težav, zaradi česar še ni prišlo do intratekalne tvorbe specifičnih protiteles.

105

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** *Borrelia burgdorferi* sensu lato, Lyme borreliosis, neuroborreliosis, intrathecal synthesis

**INTRODUCTION.** Lyme borreliosis is a zoonosis caused by spirochaete *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Lyme neuroborreliosis represents the disseminated stage of the disease which affects the nervous system. Intrathecal synthesis of specific antibodies represents a conventional diagnostic marker. The aim of the present study was to determine intrathecal synthesis and to compare two distinct tests. **MATERIALS AND METHODS.** Intrathecal synthesis of borellial antibodies in 60 patients with clinically confirmed or suspected Lyme neuroborreliosis

<sup>1</sup> Dr. Tjaša Cerar, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Dr. Katarina Ogrinc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japleva ulica 2, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Prof. dr. Franc Strle, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japleva ulica 2, 1000 Ljubljana.

<sup>4</sup> Prof. dr. Eva Ružić-Sabljić, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

was determined with two distinct methods (IDEA<sup>TM</sup> Lyme Neuroborreliosis, and results calculated according to the method described by Reiber based on the LIAISON<sup>®</sup> test findings). RESULTS. Intrathecal synthesis was detected with at least one of the methods used in the present study in 21/59 (35,6%) patients including 19/33 (57,6%) patients with clinically confirmed Lyme neuroborreliosis. We were able to establish intrathecal synthesis more frequently using results of the LIAISON<sup>®</sup> test calculated according to the method described by Reiber, however a statistically significant difference was only found for the detection of borrelial IgM antibodies in the group of patients with clinically confirmed Lyme neuroborreliosis. The results of the two tests were in complete accord in 53/59 (89,9%) of cases, both for detection of IgM and IgG antibodies. DISCUSSION. The comparison of two distinct methods for determining intrathecal synthesis of specific borrelial antibodies did not reveal substantial differences. Intrathecal synthesis was once again found to be a useful diagnostic marker, most frequently determined in the group of patients with clinically confirmed Lyme neuroborreliosis. The relatively low sensitivity (only 57,6%) can be explained with the short duration of clinical symptoms and the consequent absence of synthesis of specific antibodies.

## UVOD

Slovenija je endemska področje za lymsko boreliozo, ki jo povzroča spiroheta *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Lymska borelioza se kaže s prizadetostjo številnih organskih sistemov, kot so koža, srce, živčevje, sklepi, mišice in oči. Kožna sprememba, *erythema migrans*, predstavlja zgodnje obdobje, dneve ali tedne po okužbi pa se borelije lahko razširijo po telesu (1).

Lymska nevroborelioza označuje razširjeno okužbo, ki prizadene živčevje in se izraža kot meningoradikulitis (sindrom Garin-Bajadoux-Bannwarthov), prizadetost motoričnih živev (npr. okvara obraznega živca po perifernehem tipu) ali kot borelijski meningitis. Za diagnozo so zelo pomembni epidemiološki podatki, anamneza in klinična slika. Mikrobiološka potrditev lymske nevroborelioze vključuje dokaz specifičnih protiteles, dokaz intratekalne tvorbe borelijskih protiteles, izolacijo borelij iz vzorca likvorja ali dokaz borelijske DNK v likvorju. Izolacija borelij iz likvorja še vedno predstavlja zlati standard, vendar je metoda dolgotrajna, zahtevna in le redko uspešna. Intratekalna tvorba specifičnih protiteles je pomemben diagnostični pokazatelj borelijske okužbe osrednjega živčevja, kljub nekaterim omejitvam – protitelesa še niso prisotna v prvih tednih okužbe, dokaz intratekalne tvorbe borelijskih protiteles ne omogoča ločitve med aktivno in preteklo okužbo (stanjem po okužbi).

Namen raziskave je bil primerjati dva različna pristopa za določanje intratekalne tvorbe borelijskih protiteles.

## MATERIALI IN METODE

### Bolniki

V raziskavo smo vključili 33 bolnikov s klinično diagnozo prepričljiva lymska nevroborelioza in 27 bolnikov s klinično diagnozo možna lymska nevroborelioza. Bolniki s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo so izpolnjevali naslednja merila: *erythema migrans* v štirih mesecih pred pojavom nevroloških težav in limfocitna pleocitoza z radikulitisom ali brez njega in/ali okvare obraznega živca po perifernehem tipu. V skupino bolnikov s klinično diagnozo možna lymska nevroborelioza smo uvrstili bolnike z *erytemo migrans* v štirih mesecih pred začetkom nevroloških težav, ki so imeli v likvorju normalno število levkocitov. Pri vseh bolnikih sta bila odvzem krvi in likvorja narejena sočasno. Raziskava je bila odobrena s strani Komisije RS za medicinsko etiko (št. 35/08/06).

### Določanje intratekalne tvorbe borelijskih protiteles

Intratekalno tvorbo borelijskih protiteles smo določali na dva načina. Pri prvem smo preračunali rezultate testa LIAISON<sup>®</sup> po Reiberjevi metodi. V posrednem kemiluminis-

centnem testu LIAISON® Borrelia IgM quant and IgG (Diasorin, Saluggia, Italija) se za določanje IgM-protiteles uporablja rekombinantna antigena OspC (angl. *outer surface protein C*, zunanjji površinski antigen C) in VlsE (angl. *variable major protein-like sequence E*, spremenljiv površinski antigen E). Za določanje IgG-protiteles se uporablja le VlsE. Celoten postopek testa je avtomatiziran. Rezultati so podani kot enote/ml.

Z dobljenimi rezultati smo izračunali intratekalno tvorbo protiteles po Reiberjevi metodi. Najprej smo določili količnik albumina ( $Q_{\text{alb}}$ ) in količnika celokupnih koncentracij IgM oz. IgG-protiteles ( $Q_{\text{celokupni-IgM oz. IgG}}$ ). Ker lahko tvorba poliklonskih intratekalno nastalih protiteles vpliva na količnik celokupne koncentracije protiteles in s tem tudi na vrednost indeksa protiteles, smo izračunali mejni količnik, ki temelji na specifičnih konstantah difuzije. Poliklonska intratekalna tvorba protiteles je prisotna, kadar je količnik celokupnih koncentracij IgM oz. IgG večji od mejnega količnika.

Rezultate določanja borelijskih protiteles smo množili glede na primarno redčenje uporabljeno v testu, ter nato izračunali količnik specifičnih protiteles. Indeks protiteles smo izračunali tako, da smo količnik specifičnih protiteles delili z količnikom celokupnih protiteles. V primeru poliklonske tvorbe protiteles smo količnik specifičnih protiteles delili z mejnim količnikom. Vrednost indeksa protiteles, večja od 1,5, smo razlagali kot dokaz za intratekalno nastala borelijska protitelesa. Drugi način določanja intratekalne

tvorbe je vključeval uporabo komercialnega testa IDEA™ Lyme Neuroborreliosis kit (Dakocytomation, Cambridgeshire, Velika Britanija), v katerem je kot antigen uporabljen flagelin bakterije *Borrelia afzelii*. Test in izračun rezultatov smo izvedli po navodilih proizvajalca. Rezultati so podani kot indeks; vrednost indeksa, večja od 0,3, kaže na intratekalno tvorbo specifičnih protiteles.

## Statistična obdelava rezultatov

Za statistično analizo razlike v deležu pozitivnih rezultatov med metodama smo uporabili McNemarov test za povezane spremenljivke. Pri preizkušanju domnev smo razlagali vrednost p, manjšo od 0,05, za statistično značilno.

## REZULTATI

Intratekalno tvorbo borelijskih protiteles smo dokazali pri 21/59 (35,6%) bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo. Pri bolnikih s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo smo jo z vsaj enim od uporabljenih testov ugotovili pri 19/33 (57,6%), pri bolnikih z možno lymsko nevroboreliozo pa pri 2/26 (7,7%) (tabela 1). Intratekalno sintezo IgM in IgG-protiteles smo dokazali pri 13/19 (68,4%), le IgM pri 4/19 (21,1%) in le IgG pri 2/19 (10,5%) bolnikih s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo.

S preračunom rezultatov testa LIAISON® po Reiberjevi metodi smo intratekalno tvorbo IgM protiteles našli pri 17/33 (51,5%) bolnikov s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo.

Tabela 1: Primerjava rezultatov intratekalne tvorbe borelijskih protiteles razreda IgM in IgG, pridobljenih z dvema metodama: s komercialnim testom IDEA™ Lyme Neuroborreliosis in preračunom rezultatov testa LIAISON® po Reiberjevi metodi. LNB = bolniki s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo; mLNB = bolniki z možno lymsko nevroboreliozo.

		Liaison® (Reiber)						
		IgM			IgG			
		Poz	Neg	Vsi	Poz	Neg	Vsi	
<i>IDEA™ Lyme Neuroborreliosis</i>	LNB	Poz	11	0	11	12	1	13
		Neg	6	16	22	4	16	20
		Vsi	17	16	33	16	17	33
mLNB	Poz	0	0	0	1	0	1	
	Neg	0	26	26	1	24	25	
	Vsi	0	26	26	2	24	26	

reliozu ter pri nobenem bolniku z možno lymsko nevroboreliozo. Pripadajoče vrednosti za intratekalno tvorbo IgG-protiteles so 16/33 (48,5%) in 2/26 (7,7%) (tabela 1). Z uporabo testa IDEA™ Lyme Neuroborreliosis smo dokazali intratekalno tvorbo IgM-protiteles pri 11/33 (33,3%) bolnikov s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo in pri nobenem bolniku z možno lymsko nevroboreliozo. Pripadajoče vrednosti za intratekalno nastala IgG-protitelesa so 13/33 (39,4%) in 1/26 (3,8%) (tabela 1).

S preračunom rezultatov testa LIAISON® po Reiberjevi metodi smo pogosteje ugotovili intratekalno tvorbo kot s testom IDEA™ Lyme Neuroborreliosis kit, vendar je bila razlika statistično značilna za IgM-protitelesa pri bolnikih s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo (17/33 in 11/33;  $p < 0,05$ ). Rezultati obeh testov so bili skladni v 53/59 (89,8%) tako pri določanju IgM- kot tudi IgG-protiteles.

## RAZPRAVA

Imunski odziv na okužbo je odvisen od značilnosti povzročitelja, trajanja okužbe ter zmožnost gostitelja, da se odzove na okužbo, medtem ko je ocena imunskega odziva odvisna od uporabljenih laboratorijskih pristopov. Za borelijsko okužbo, vključno z lymsko nevroboreliozo, je značilen počasen imunski odziv, protitelesa IgM navadno nastanejo od 3 do 6 tednov, IgG pa od 6 tednov do 3 mesece po okužbi. Delež bolnikov s specifičnimi protitelesi tako narašča s trajanjem bolezni (9).

Dokaz intratekalne tvorbe specifičnih protiteles je dober pokazatelj lymske nevroborelioze. Protitelesa, ki jih dokažemo v likvorju, lahko nastanejo znotraj krvno-možganske pregrade ali pa se z difuzijo prenesejo iz krvi. Oba procesa je treba ločiti, če želimo doka-

zati vnetne procese v osrednjem živčevju. Oceno intratekalno nastalih protiteles dobimo z analizo razmerja različnih protiteles in beljakovin v serumu in likvorju, iz katerega izračunamo specifični indeks protiteles.

V raziskavi smo uporabili dva pristopa za dokaz intratekalno nastalih borelijskih protiteles: komercialni test IDEA™ Lyme Neuroborreliosis, ki poda indeks intratekalne tvorbe, in test LIAISON® po Reiberjevi metodi. Intratekalno tvorbo smo pogosteje določili z izračunom indeksa na podlagi rezultatov serološke preiskave krvi in likvorja s testom LIAISON® po Reiberjevi metodi, vendar je bila razlika med rezultati obeh pristopov statistično značilna le pri določanju IgM-protiteles v skupini bolnikov s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo. Razliko bi lahko pripisali razlikam v metodologiji: uporaba različnega antiga, razlike v občutljivosti in specifičnosti posameznega testa, razlike v razlagi rezultatov. Flagelin, ki je uporabljen v IDEA™ Lyme Neuroborreliosis, je zelo imunogen antigen, ki spodbudi močan zgodnji imunski odgovor, vendar so možne navzkrižne reakcije (10). Močan imunski odgovor sprožita tudi beljakovini OspC (nastanek IgM-protiteles) in VlsE (nastanek IgG-protiteles), ki sta uporabljeni v testu LIAISON®.

Intratekalno tvorbo smo z enim ali drugim pristopom mnogo pogosteje dokazali v skupini bolnikov s klinično prepričljivo lymsko nevroboreliozo kot pri bolnikih s klinično diagnozo možna lymska nevroborelioza, kar smo tudi pričakovali. Manj pričakovano je bilo, da smo jo dokazali le pri dobri polovici bolnikov, pri katerih je bila diagnoza lymske nevroborelioze klinično prepričljiva. Razmeroma nizek odstotek verjetno lahko razlagamo z relativno kratkim trajanjem kliničnih težav, zaradi česar še ni prišlo do intratekalne tvorbe specifičnih protiteles.

## LITERATURA

1. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362: 1639–47.
2. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115–25.
3. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1108–32.
4. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, et al. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 484–509.
5. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, et al. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol 2008; 46: 3375–9.

6. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101–22.
7. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 37: 1153–60.
8. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, et al. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 392–400.
9. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49: 13–21.
10. Luft BJ, Dunn JJ, Dattwyler RJ, et al. Cross-reactive antigenic domains of the flagellin protein of *Borrelia burgdorferi*. *Res Microbiol* 1993; 144: 251–7.
11. Schulte-Spechtel U, Lehnert G, Liegl G, et al. Significant improvement of the recombinant *Borrelia*-specific immunoglobulin G immunoblot test by addition of VlsE and a DbpA homologue derived from *Borrelia garinii* for diagnosis of early neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1299–303.

# How can I get my lab to run this smoothly?

---



When it comes to speed and accuracy there's no one better at getting your wheels turning.

Siemens Healthcare Diagnostics understands the constant pressure you face to streamline workflow, deliver faster turnaround times and reduce errors. Our advanced testing systems, IT connectivity and automation solutions allow you to work more efficiently so you can provide physicians with the critical information they need to deliver a higher level of patient care. Get rolling today: [www.siemens.com/diagnostics-streamline](http://www.siemens.com/diagnostics-streamline)

Answers for life.

**SIEMENS**

AES Chemunex,  
Argene,  
Bioquell,  
Biotage,  
Biostest,  
Biotrin,  
Bürkle,  
Camlab,

**eppendorf**

EKF Diagnostics,  
Elchrom  
Scientific,  
Eurofins MWG  
Operon,  
Fisher Scientific,  
Focus Diagnostics,  
Genekam  
Biotechnology,  
GeneScan,  
Genetix,  
Hain Lifescience,  
Herolab,  
Hoefer,  
IDEXX  
Laboratories,  
Inova Diagnostics,  
Institut Pourquier,  
IQ Products,  
Mart  
Microbiology,  
Memmert,

**mwe**  
medical wire

Perbio Science,

**QIAGEN**

R-Biopharm,  
Revco,  
Rosco,

**SARSTEDT**

Sifin,

**TECAN.**

UVP



mediline



- *laboratorijska oprema*
- *potrošni materiali*
- *reagenti*

Mediline mešana trgovska družba, d.o.o.  
Perovo 30 | p.p. 5 | SI-1241 Kamnik | Slovenija  
T +386 (0)1 830 80 40 | F +386 (0)1 830 80 70 / 63  
E [info@mediline.si](mailto:info@mediline.si) | [www.mediline.si](http://www.mediline.si)

## **BD BIOSCIENCES (CLONTECH, PHARMINGEN,...)**

- PRETOČNI CITOMETRI FACSCALIBUR, FACSCANTO, LSR II, FACSARia, ...
  - MONOKLONSKA PROTITELESA
  - MOLEKULARNA BIOLOGIJA
    - BIOTEHNOLOGIJA
    - CELIČNE KULTURE
  - FALCON PIPETE, EPRUVETE, PETRIJEVKE, ...

## **BD MIKROBIOLOŠKI SISTEMI**

- SISTEMI BACTEC 9000 ZA HEMOKULTURE
- SISTEM MGIT/MGIT 960 ZA TBC
  - SENSI DISKI
  - GOJIŠČA IN REAGENTI
- IDENTIFIKACIJSKI SISTEMI CRYSTAL/PHOENIX ID/AST
  - PROGRAM DIFCO (GOJIŠČA,...)

## **BD VACUTAINER SISTEMI/PODROČJE PREANALITIKE**

### **SISTEMI ZA ODVZEM VENSKE KRVI**

### **KAPILARNI SISTEMI**

### **URINSKI SISTEM**

### **SISTEMI ZA ODVZEM ARTERIJSKE KRVI**

### **MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA**



**medias**  
international



**Medias International d.o.o.**

Trgovanje in trženje z medicinskim materialom  
Leskoškova cesta 9D, 1000 Ljubljana, Slovenija  
telefon: 01/52 02 300, telefax: 01/52 02 495  
Email: [info@medias-int.si](mailto:info@medias-int.si), URL: [www.medias-int.si](http://www.medias-int.si)



# Že več kot desetletje prinašamo rešitve v Vaš laboratorij!

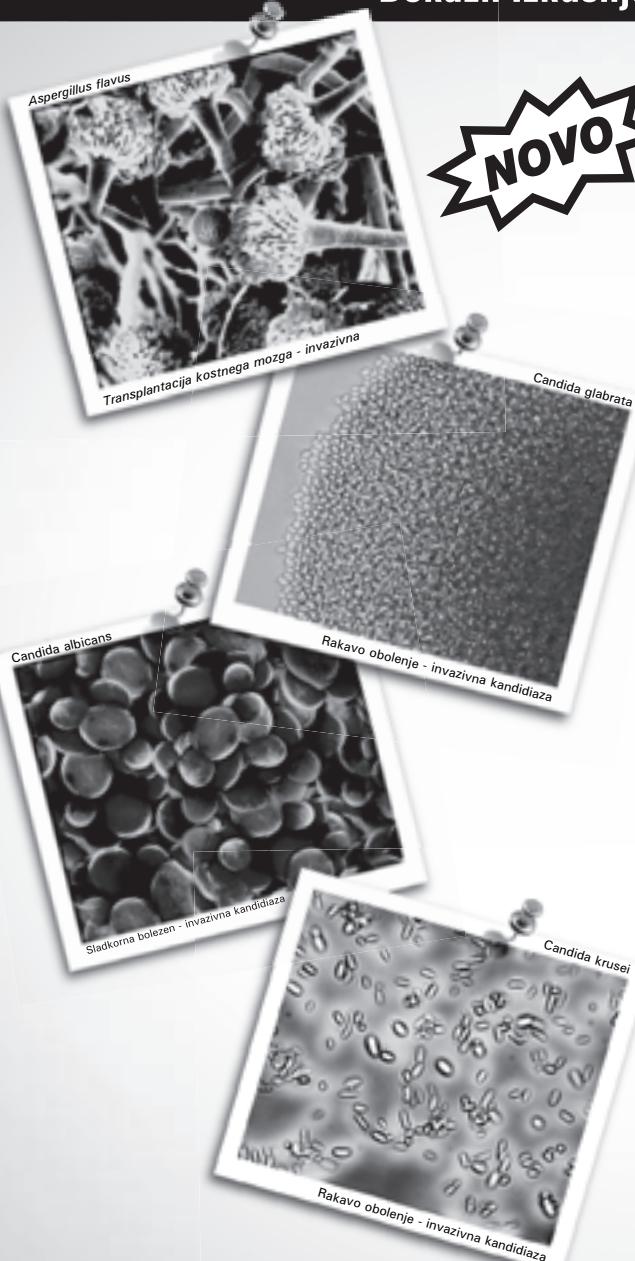
Za področja:

- bioznanosti **SYNGENE, INVITROGEN**:
- **DYNAL, ZYMED, MOLECULAR PROBES, CALTAG**
- diagnostike **MINERVA, MEDAC, BIOTEK**
- gojenja celičnih kultur **INVITROGEN-GIBCO, TPP, GREINER** in **SANYO**
- merjenja absorbance, fluorescence in luminiscence **BIOTEK**
- pipetiranja **BIOHIT** in **BIOTEK**
- laboratorijske opreme **SANYO**
- čiste vode za laboratorije **ELGA LABWATER**
- HPLC in GC kolon, vial in filter **PHENOMENEX** in **CHROMACOL/NATIONAL SCIENTIFIC**

**KEMOMED**  
*Prinašamo  
rešitve*

# Cancidas® kaspofungin

Dokazi. Izkušnje. Zaupanje.



**NOVO**

Dokazan širok spekter protiglivičnega delovanja.  
Indiciran za zdravljenje pri odraslih ali pediatričnih bolnikih:

- invazivne kandidaze<sup>1,3</sup>
- invazivne aspergirole<sup>1,4\*</sup>
- empirično zdravljenje glivičnih okužb pri febrilnih, nevtropeničnih bolnikih<sup>1,5</sup>

Dokazana učinkovitost pri empiričnem protiglivičnem zdravljenju bolnikov s febrilno nevtropenijo (N = 1111)<sup>5</sup>

- Učinkovitost primerljiva z liposomalnim amfotericinom B

Dokazan varnostni profil:

- varnostni profil primerljiv s flukonazolom pri ezofagalni kandidazi<sup>6</sup>

Edinstven mehanizem delovanja<sup>5</sup>

Enostavno enkratno dnevno odmirjanje<sup>1</sup>

\* pri bolnikih, ki so nedovzeti za zdravljenje z amfotericinom B, lipidnimi pripravki amfotericina B in/ali itrakonazolom

Slike so zgolj ilustrativni primeri.

Samo za strokovno javnost



## Dokazi. Izkušnje. Zaupanje.

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

SI/EMEA/H/C/379/II/33

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe!

#### SESTAVA:

CANCIDAS 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

CANCIDAS 50 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 50 mg kaspofungina, (v obliki acetata).

CANCIDAS 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 70 mg kaspofungina, (v obliki acetata).

Vsaka 50 mg viala vsebuje 37,5 mg saharoze, vsaka 70mg viala vsebuje 50,0 mg saharoze.

#### TERAPEVTSKE INDIKACIJE:

- Zdravljenje invazivne kandidaze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih.
- Zdravljenje invazivne aspergiloze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, ki so nedovzneti za zdravljenje z amfotericinom B, lipidnimi pripravki amfotericinica B in/ali itrakonazolom ali teh zdravil ne prenašajo. Nedovznetost pomeni, da po najmanj 7 dneh prejemanja terapevtskih odmrakov učinkovitega protigličivnega zdravila okužba še vedno napreduje ali se stanje ne izboljša.
- Empirično zdravljenje domnevni glivičnih okužb (npr. s Candido ali Aspergillusom) pri febrilnih, nevtropeničnih odraslih ali pediatričnih bolnikih.

#### ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:

Zdravljenje z zdravilom CANCIDAS mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb.

Po pripravi in razredčenju je treba raztopino dati v počasni, približno enourni intravenski infuziji. Zdravila CANCIDAS ne mešajte in ne infundirajte sočasno z drugimi zdravili, ker ni podatkov o kompatibilnosti zdravila CANCIDAS in drugih učinkovin, aditivov ali zdravil za intravensko uporabo. NE UPORABLJAJTE RAZTOPIN, KI VSEBUJEJO GLUKOZO, ker CANCIDAS v njih ni stabilen. Prvi dan je pri odraslih bolnikih potreben en uvajalni odmerek 70 mg, ki mu nato sledijo odmerek 50 mg dnevno. Pri bolnikih, težjih od 80 kg, po začetnem uvajalnem odmerku 70 mg priporočamo CANCIDAS v odmerku 70 mg dnevno. Odmerjanja ni treba prilagoditi glede na spol ali raso.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) je treba odmerjanje določiti glede na bolnikovo telesno površino. Za vse indikacije je treba 1. dan uporabiti en uvajalni odmerek 70 mg/m<sup>2</sup> (vendar absolutni odmerek ne sme preseči 70 mg), čemer sledi uporaba 50 mg/m<sup>2</sup> (pri čemer absolutni odmerek ne sme preseči 70 mg na dan). Če bolnik dnevnih odmerek 50 mg/m<sup>2</sup> dobro prenaša, vendar ta odmerek ne prinese ustreznega kliničnega odziva, je mogoče dnevnih odmerek povečati na 70 mg/m<sup>2</sup> na dan (pri čemer absolutni dnevnih odmerek ne sme preseči 70 mg).

Trajanje empiričnega zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika. Zdravljenje se mora nadaljevati še 72 ur po koncu nevtropenije (absolutno število nevtrofilcev ≥ 500). Bolnike s potrjeno glivično okužbo je treba zdraviti najmanj 14 dñ, zdravljenje pa se mora nadaljevati še vsaj 7 dñ po koncu nevtropenije in kliničnih simptomov.

Trajanje zdravljenja invazivne kandidaze mora temeljiti na bolničkem kliničnem in mikrobiološkem odzivu. Ko se znaki in simptomi invazivne kandidaze izboljšajo in kulture postanejo negativne, je mogoče razmisljati o prehodu na peroralno antimikotično zdravljenje.

Trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze določimo za vsak primer posebej.

Izkusnji pri starejših od 65 let in otrocih so omejene.

#### KONTRAINDIKACIJE:

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

#### POSEBNA OPOROZILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:

CANCIDAS se lahko uporablja pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, če pričakovanja korist odtehta morebitno tveganje. Pri sočasnem uporabi zdravila CANCIDAS in ciklosporina je treba razmisljiti o skrbnem spremljanju jetrnih encimov.

Podatkov o varnosti zdravljenja, daljšega od 4 tednov, je malo.

CANCIDAS vsebuje saharozu zato bolniki z dedno intoleranco za fruktotozo ali pomanjkanjem saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:

V vseh kliničnih raziskavah pri zdravilih odraslih preiskovanih je ciklosporin A (en odmerek 4 mg/kg ali dva odmerka 3 mg/kg v 12-urnem razmiku) povečal AUC kaspofungina za približno 35 %.

Zdravilo CANCIDAS je pri zdravilih odraslih prostovoljcih zmanjšalo koncentracijo takrolimusa, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom, za 26 %. Pri bolnikih, ki dobivajo obe zdravili, je nujno potrebno običajno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi in ustrezeno prilagajanje odmerkov takrolimusa.

Ceprav je podatkov o varnosti malo, kaže, da med sočasno uporabo kaspofungina z amfotericinom B, itrakonazolom, nelfinavirjem ali mofetilmikofenolatom niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Rifampicin je pri dan sočasnega zdravljenja s kaspofunginom povzročil 60 % povečanje AUC kaspofungina in 170 % povečanje koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, če je bilo zdravljenje z obema zdraviloma uvedeno hkrati pri zdravilih odraslih prostovoljcih. Koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, so se po ponavljajočih odmerkih postopoma zmanjšale.

Rezultati regresijske analize farmakokinetičnih podatkov pri pediatričnih bolničnih kažejo, da lahko sočasna uporaba deksametazona in zdravila CANCIDAS klinično pomembno zmanjša koncentracijo kaspofungina, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom.

#### NEŽELENI UČINKI:

Klinično in laboratorijske nepravilnosti, o katerih so poročali, so bile pri vseh odraslih bolničnih, zdravljenih z zdravilom CANCIDAS (skupno 989), ponavadi blage in so le redko vodile v prekinitev zdravljenja. *Opisani so bili naslednji neželeni učinki:* Zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ): zvišana telesna temperatura. Pogosto ( $\geq 1/100$ , < 1/10): anemija, glavobol, tahikardija, flebitis/tromboflebites, rdečica, dispneja, bolečine v trebuhi, navza, driska, bruhanje, izpuščaj, srbenje, potenje, bolečine, mrzlica, zapleti na veni, uporabljenje za infundiranje. *Laboratorijske preiskave so pokazale naslednje neželene učinke:* Pogosto: zvišanje vrednosti jetrnih encimov in kreatinina v serumu, znižanje hemoglobina, hematokritra, kalijev krv, hipomagneziemija, nizka raven albumina, zmanjšano število levkocitov, povečano število eozinofilcev, zmanjšano število trombocitov, zmanjšano število nevtrofilcev, povečano število eritrocitov v urinu, podaljšan protrombinski čas, nizka koncentracija natrija v krvi, povečano število levkocitov v urinu in nizka koncentracija kalcija. O visoki koncentraciji kalcija so poročali redko ( $\geq 1/1000$ , < 1/100).

V kliničnih raziskavah je posamečne ali večkratne odmerke zdravila CANCIDAS dobolej 171 pediatričnih bolnikov. V celoti je varnostni profil zdravila CANCIDAS pri pediatričnih bolničnih primerljiv s tistim pri odraslih. *Opisani so bili naslednji neželeni učinki:* Zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ): zvišana telesna temperatura. Pogosto ( $\geq 1/100$ , < 1/10): glavobol, tahikardija, zardevanje, hipotenzija, zvišanje jetrnih encimov, izpuščaj, srbenje, mrzlica, bolečina na mestu katetra. *Laboratorijske preiskave so pokazale naslednje neželene učinke:* Pogosto: znižan kalij, hipomagneziemija, zvišana glukoza, znižan fosfat, zvišan fosfat in povečano število eozinofilcev.

Izkusnji z zdravilom na tržišču: motnje v delovanju jeter, oteklini in periferni edemi, hiperkalciemija.

#### NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:

Uporaba samo v bolnišnicah.

#### IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z DZRAVILOM:

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija

#### DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:

11/2008

Celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila je vložen kot priloga v zbornik.

CAN-comb-ABI-007

#### Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila CANCIDAS; SI/EMEA/H/C/379/N/033.
2. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: Will they live up to their promise? *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (9): 633-638.
3. Mora-Duarte J et. al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(25): 2020-2029.
4. Maertens J et al. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1563-1571.
5. Walsh T et al. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (14): 1391-1402.
6. Villanueva A et al. A randomized Double-blind Study of Caspofungin versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. *Am. J. Med.* 2002; 113 (4): 294-299.



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
Smaršinska cesta 140, 1000 Ljubljana  
Tel.: 01/52 04 201, Faks: 01/52 04 349

Tiskano v Sloveniji, marec 2009.

02-10-CAN-07-SLO-019-J-U1



Vizija prihodnosti ...



## Mikrobiološke aplikacije

klinična

Simona Grandits, univ.dipl.biokem.

M: 031 374 435

[simona.grandits@mikro-polo.si](mailto:simona.grandits@mikro-polo.si)

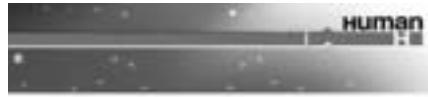


ReMaS d. o. o., Koseška cesta 8, 1000 Ljubljana, Slovenija;  
tel. +386 1 58 19 204, fax: + 386 1 58 19 232, GSM 040 633 820, 040 427 082  
[www.remas.si](http://www.remas.si) [remas@siol.net](mailto:remas@siol.net)

## S STROKOVNO POMOČJO IN ZUNANJO KONTROLLO VAM OMOGOČAMO BOLJŠE REZULTATE



DEDICATED TO MICROBIOLOGY



virion\serion



NovATEC  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH



Pall Corporation

MicroBioLogics®



SENTINEL  
DIAGNOSTICS

EUROIMMUN

Medizinische  
Labordiagnostika  
AG





---

TRŽENJE IN INŽENIRING MEDICINSKE OPREME  
1000 LJUBLJANA, VEROVŠKOVA ULICA 58

Telefon: +386 1 581-81-81  
Telefax: 581-81-89

TR: A BANKA d.d. Ljubljana, **05100-8010163070**

E-mail: [info@hermes-analitica.si](mailto:info@hermes-analitica.si)

---



## **Medicinski razgledi 2009**

Letnik 48

Supplement 5

December 2009

### **1. Baničevi dnevi – Okužbe osrednjega živčevja**

Zbornik predavanj

### **Organizatori strokovnega srečanja 1. Baničevi dnevi:**

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva,  
Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

### **Glavni uredniki:**

Prof. dr. Tatjana Avšič Županc, univ. dipl. biol.; doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med.;  
prof. dr. Srečko Koren, dr. med.; prof. dr. Manica Mueller Premru, dr. med.;  
doc. dr. Miroslav Petrovec, dr. med.; asist. strok. sod. Nataša Švent Kučina, dr. med.

### **Recenzenți**

Prof. dr. Tatjana Avšič Županc, univ. dipl. biol.; prof. dr. Milan Čižman, dr. med.;  
doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med.; prof. dr. Srečko Koren, dr. med.; prof. dr. Manica Mueller  
Premru, dr. med.; doc. dr. Miroslav Petrovec, dr. med.; prof. dr. Mario Poljak, dr. med.;  
asist. strok. sod. Nataša Švent Kučina, dr. med.

### **Uredništvo**

Petra Bavčar, Nena Golob, Kaja Jamšek, Luka Kristanc, Tomaž Rus, Ana Šubic

#### **Glavni urednik**

Klemen Žiberna

#### **Lektorja**

Matej Klemen, Katarina Grabnar

#### **Odgovorna urednica**

Nina Hojs

#### **Lektor za angleški jezik**

Andrej Grah Whatmough

#### **Tehnični uredniki**

Luka Kristanc, Anja Kokalj, Bogdan Vidmar

#### **Naslov uredništva**

Medicinski razgledi

Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Tel., faks: (01) 52 42 356

<http://www.medrazgl.si>

E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

#### **Uredniški odbor**

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,  
Črt Jamšek, Kaja Jamšek, Miodrag Janić,  
Urša Mikuž, Katja Stopar, Nina Rink,  
Tomaž Rus, Ana Šubic, Matevž Trdan,  
Orjana Velikonja, Manca Velkavrh,  
Marta Žnidaršič

**POR: 02014-0050652588**

#### **Ključne besede**

Inštitut za biomedicinsko informatiko,  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

#### **Prelom**

SYNCOMP d. o. o.

#### **To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo**

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

#### **Tisk**

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV / 32-34, 1000 Ljubljana

#### **Fotografija na naslovnici**

Samo Jeverica, Tomaž Koritnik

#### **Copyright © Medicinski razgledi 2009**

Vse pravice pridržane. Razumnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim kolikoli sredstvom  
brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

From 1–110	Pages
Editorial – Srečko Koren ▲	1
Epidemiology of Central Nervous System Infections in Slovenia – Alenka Kraigher ▲	3
Acute Bacterial Meningitis – Etiology and Diagnostics – Manica Müller Premru, Mateja Pirš ▲	7
Purulent Meningitis – Clinical Findings and Treatment – Milan Čizman ▲	17
Aseptic Bacterial Meningitis – Etiology and Diagnostics – Eva Ružič-Sabljić, Manca Žolnir-Doyč, Vladimir Kotnik, Tatjana Avšič-Županc, Darja Keše ▲	23
Aseptic Bacterial Meningitis – Clinical Features and Therapy – Matjaž Jereb ▲	33
Bacterial Meningitis Related to Head Trauma and Surgical Procedures – Boštjan Matos, Manica Müller Premru, Mateja Pirš ▲	39
Brain Abscess – Petra Bogovič, Bojana Beović, Mitja Benedičič, Roman Bošnjak ▲	45
Viral Infections of the Central Nervous System – Mario Poljak, Katja Seme ▲	53
Vector-Transmitted Viral Infections of the Central Nervous System – Tatjana Avšič-Županc, Nataša Knap, Miša Korva, ▲ Stanka Lotrič-Furlan	61
Postinfectious Encephalomyelitis – Alenka Horvat Ledinek, Saša Šega Jazbec, Uroš Rot ▲	67
Central Nervous System Infections in Immunocompromised Hosts – Primož Karner, Tadeja Matos, Mario Poljak ▲	73
Infections of the Central Nervous System of Unknown Etiology – Mateja Logar, Miroslav Petrovec ▲	79
Diagnostics of Prion Diseases – Mara Popović ▲	87
Meningitis and Epidural Abscess after Epidural Anaesthesia Due to Community-Acquired MRSA (CA-MRSA) – ▲ Irena Grmek-Košnik, Tatjana Lejko Zupanc, Urška Dermota, Helena Ribič, Andreja Škaraf	95
Neurocysticercosis Cases in Slovenia – Barbara Šoba, Jernej Logar ▲	101
Comparison of Two Distinct Methods for Determining Intrathecal Synthesis of Borrelial Antibodies – Tjaša Cerar, Katarina Ogrinc, ▲ Franc Strle, Eva Ružič-Sabljić	105