

*Jerzy Janeczko, Ewa Pogorzelska, Dariusz Lipowski, Witold Przyjałkowski
i Ewa Rzadkiewicz*

NAWROTOWE BAKTERYJNE ROPNE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie
Kierownik Kliniki: J. Janeczko

W pracy omówiono objawy kliniczne, trudności diagnostyczne i lecznicze nawrotowych, bakteryjnych, ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

WSTĘP

Bakteryjne ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu stanowią ok. 90% wszystkich bakteryjnych zapaleń, a wśród nich sporadycznie obserwuje się nawrotowe ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (nrzoim). Niewiele jest doniesień omawiających niełatwe problemy diagnostyczne i lecznicze tego zapalenia i z reguły oparte są one o mały materiał kliniczny, obejmujący kilka lub kilkanaście przypadków. Dlatego też w oparciu o własny materiał kliniczny, gromadzony przez 25 lat, przedstawiamy własne spostrzeżenia oraz trudności diagnostyczne i terapeutyczne nrzoim.

MATERIAŁ KLINICZNY

W ciągu 25 lat w Klinice Chorób Zakaźnych dla Dorosłych leczono 55 chorych z nrzoim: 42 (76%) mężczyzn i 13 (24%) kobiet w wieku od 12 do 70 lat - 29 (53%) do 20 roku życia, 15 (27%) - od 20 do 39 lat, 7 (13%) - od 40 do 59 lat i 4 (7%) > 60 lat.

Rozpoznanie nrzoim ustalono na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego (w tym neurologicznego) oraz badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr), radiologicznego czaszki i kręgosłupa, tomografii komputerowej (CT) i jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI). Pomocniczą wartość diagnostyczną miało określenie we krwi obwodowej leukocytozy z wzorem odsetkowym, białka C - reaktywnego (CRP) w surowicy i mleczanów w pmr. W rozpoznawaniu nie wykorzystywano dotychczas pozytronowej emisyjnej tomografii komputerowej, ani polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR).

Ocenę stanu klinicznego chorego i dynamiki zmian chorobowych dokonywano w oparciu o skalę śpiączki Glasgow (GCS) ze względu na jej prostotę, powtarzalność i znaczenie rokownicze, przede wszystkim u chorych z urazowym uszkodzeniem mózgu (1,2). W czasie pierwszej hospitalizacji stan ogólny 42 (76%) chorych był ciężki lub

bardzo ciężki, z bezpośrednim zagrożeniem życia, a 13 (24%) średnio-ciężki. W czasie kolejnych nawrotów najczęściej był średnio-ciężki, rzadziej ciężki lub lekki.

Weryfikację etiologiczną opierano na: wykrywaniu bakterii w preparacie bezpośrednim wykonanym z pmr barwionym metodą Grama i błękitem metylenowym, hodowli drobnoustrojów z pmr na pożywkach wzbogaconych, wykrywaniu swoistych, rozpuszczalnych antygenów bakteryjnych w pmr np.: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* (testy lateksowe) oraz niekiedy na posiewach krwi lub innego materiału biologicznego, których dodatnie wyniki pośrednio mogły wskazywać na etiologię zapalenia.

WYNIKI I OMÓWIENIE

Analiza materiału klinicznego wykazała, że liczba nawrotów choroby wahała się od jednego do 9. U 7 (13%) chorych był jeden nawrót, u 16 (29%)-2, u 12 (22%)-3, u 10 (18%)-4, u 4 (7%)-5, u 3 (5%) - 6, u jednego - 7, u jednego - 8 i u jednego - 9 nawrotów.

W czasie pierwszej hospitalizacji czynnik etiologiczny wykryto u 39 (71%) chorych: u 28 (51%) *Streptococcus pneumoniae*, u 8 (14%) *Neisseria meningitidis*, u 2 *Pseudomonas aeruginosa* i u jednego *Staphylococcus aureus*. U 16 (29%) chorych nie ustalono czynnika etiologicznego. W czasie kolejnych nawrotów choroby najczęściej wykrywano z pmr ten sam zarazek. U niektórych chorych, u których liczba nawrotów była większa, w czasie jednych nawrotów izolowano zarazki z pmr, w czasie innych nie wykrywano ich.

Nawrotowe ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u 37 (67%) osób rozwinęło się po urazie głowy, niekiedy głowy i kręgosłupa, w tym u 18 (33%) z jedno- lub wieloodłamowym złamaniem kości przedniego dołu czaszki potwierdzonym badaniem radiologicznym, CT i MRI; u 6 chorych stwierdzono wyciek pmr z nosa. Nrzoim najczęściej rozwijało się bezpośrednio po urazie głowy, niekiedy w kilka miesięcy później. Najczęściej czynnikiem etiologicznym był *Streptococcus pneumoniae*, zdecydowanie rzadziej *Neisseria meningitidis* i rzadko *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Staphylococcus aureus*.

Inni autorzy opisali występowanie nrzoim u osób po otwartych i zamkniętych urazach głowy i/lub kręgosłupa, z liczbą nawrotów od 2 do 13, także bezpośrednio po urazie lub w kilka miesięcy później (3, 4, 5, 6). Czynnikiem etiologicznym najczęściej był także *Streptococcus pneumoniae*, rzadko *Escherichia coli*, *Staphylococcus* i *Proteus vulgaris* (3, 4, 5, 6).

U 4 (7%) osób nrzoim rozwinęło się po zabiegach neurochirurgicznych, u jednego z wyciekami pmr z nosa oraz u jednego po zabiegu laryngologicznym (usunięcie polipów nosa) z wyciekami pmr z nosa. U chorych tych najczęściej już podczas pierwszego lub drugiego nawrotu choroby udawało się ustalić przyczynę nawrotu. Po jej ustaleniu kierowano pacjentów na zabieg operacyjny neurochirurgiczny lub laryngologiczny. W jednym doniesieniu opisano wystąpienie nrzoim po czwartym zabiegu usunięcia polipów nosa (7).

U 4 (7%) osób nrzoim rozwinęło się w przebiegu wielokrotnie nawracającego zapalenia ucha środkowego z ubytkiem w błonie bębnekowej, u 2 w przebiegu przewlekłego nawracającego ropnego zapalenia zatok obocznych nosa i u jednego w przebiegu

nawracającego ropnego zapalenia wyrostka sutkowego. Niektórzy z tych chorych po leczeniu antybiotykami także wymagali leczenia chirurgicznego.

Opisano także nrzoim w przebiegu przewlekłego zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok szczękowych i zapalenia wyrostka sutkowego (3).

U 6 (11%) chorych nie udało się ustalić przyczyny nawrotów choroby. W tych przypadkach należy brać pod uwagę istnienie różnego rodzaju wrodzonych anomalii rozwojowych zatok, ucha środkowego i wewnętrznego, rdzenia kręgowego itp., torbieli wrodzonych, dysplazji kości skroniowych itp., gdyż opisano występowanie nrzoim u osób z podobnymi zaburzeniami (4, 8). Należy też brać pod uwagę istnienie zaburzeń immunologicznych swoistych i nieswoistych. Dotyczy to przede wszystkim dopełniacza, uczestniczącego w odporności nieswoistej i odpowiadającego za wiele ważnych mechanizmów efektorowych odpowiedzi immunologicznej. Opisano występowanie nrzoim etiologii paciorkowcowej u osób z niedoborem C2 dopełniacza (9), etiologii meningokokowej u osób z niedoborem C5 i C6 (10), najczęściej etiologii meningokokowej u osób z niedoborem C4, IgA, IgM i IgG, z prawidłową liczbą limfocytów CD3 i CD4, CD8, CD20 i CD16 oraz prawidłowym stosunkiem CD4 do CD8 (11) i z niedoborem C8 i IgA (12). Opisano także nrzoim u 68 - letniej kobiety z chorobą Webera-Rendu-Oslera (wrodzone zaburzenia tętniczo-żylnie ze skazą krwotoczną) (13).

Objawy kliniczne w nrzoim nie odbiegały od objawów występujących w zwykłym ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Choroba rozpoczynała się zwykle gorączką szybko narastającą do 39-40°C, z reguły poprzedzoną dreszczami. W ciągu 1-3 dni, rzadziej w ciągu kilku godzin, pojawiały się objawy oponowe (sztywność karku, objaw Kerniga, Brudzińskiego i inne) i z niewielkim opóźnieniem - u zdecydowanej większości chorych - objawy mózgowo, szybko doprowadzające do zaburzenia świadomości (pobudzenie psychoruchowe, stany różnie nasilonego zamroczenia - aż do całkowitej utraty przytomności), rzadziej pojawiały się objawy ogniskowe uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, niedowłady i porażenia spastyczne, zespół piramidowy bez niedowładów i porażenia, porażenie nerwów czaszkowych najczęściej: III, VI, VII i VIII, objawy pozapiramidowe, afazja (ruchowa, czuciowa, mieszana) itp.). U większości chorych występowały objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego spowodowane obrzękiem mózgu pochodzenia naczyniowego, cytotoksycznego i śródmiażdżowego, objawiające się uporczywymi bólami głowy, nudnościami i wymiotami, u części chorych zatarciem tarczy nerwu wzrokowego, bradykardią i zaburzeniami oddychania. U niemałego odsetka chorych rozwijała się ostra niewydolność oddechowa wymagająca intubacji, podłączenia do respiratora i tlenoterapii pod kontrolą CO₂ i u znacznie mniejszego - ostra lewokomorowa niewydolność krążenia. U chorych o bardzo ciężkim przebiegu choroby lub wyniszczonych niekiedy nie występowała gorączka i nie stwierdzano objawów oponowych. U niektórych chorych po kilku dniach choroby pojawiała się opryszczka wargowa. W zakażeniach bakteriami Gram - ujemnymi dość często występowały różnie nasilone objawy jawnej skazy krwotocznej pod postacią zespołu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (zespół Waterhouse-Friderichsen).

W czasie nawrotów choroby obserwowano podobne objawy kliniczne, najczęściej było ich mniej i o mniejszym nasileniu, aczkolwiek w niektórych przypadkach były takie same jak podczas poprzedniej hospitalizacji, a sporadycznie nawet bardziej nasilone.

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z nrzoiem były typowe dla ropnych zapaleń. Po nakłuciu łądźwiowym pmr wypływał pod wzmożonym ciśnieniem i był mętny. Stężenie białka z reguły było wyższe od 2,0 g/l i najczęściej wahało się w granicach 3,0 - 6,0 g/l, niekiedy tylko było wyższe od 10,0 g/l lub niższe od 1,0 g/l. Dodatkowo też były odczyny globulinowe. Liczba krwinek białych najczęściej mieściła się w granicach 1000 - 5000 w 1 mm³, ale często pokrywały one całą siatkę kamery i niekiedy tylko było ich mniej od 1000 w 1 mm³. Wśród leukocytów dominowały granulocyty obojętnochłonne (najczęściej 85-100% ogółu krwinek białych). Stężenie glukozy z reguły było obniżone, często nieoznaczalne, a prawidłowe tylko u niewielkiego odsetka chorych. Stężenie anionu chloru częściej było obniżone, rzadziej prawidłowe.

Liczba krwinek białych we krwi obwodowej była podwyższona i najczęściej wahała się od 10 000 do 20 000 w 1 mm³, niekiedy wyższa od 20 000 w 1 mm³ i sporadycznie niższa od 4 000 w 1 mm³. We wzorze odsetkowym krwinek białych z reguły stwierdzano przesunięcie w lewo, niekiedy odczyn białaczkowy i często ziarnistości toksyczne w granulocytach obojętnochłonnych. U chorych z leukopenią w rozmazach także stwierdzano zwiększony odsetek granulocytów obojętnochłonnych. U wszystkich osób, u których oznaczono białko C - reaktywne jego stężenie było zawsze wielokrotnie podwyższone, a jeśli oznaczono mleczany w pmr - ich stężenie było także podwyższone.

Leczenie przyczynowe nrzoiem nie odbiegało od leczenia zwykłego ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ale w ciągu 25 lat ulegało różnym modyfikacjom, w zależności od wprowadzania do lecznictwa nowej generacji antybiotyków. Obecnie zalecamy schemat leczenia, który został szczegółowo omówiony we wcześniejszym doniesieniu (14).

Empiryczne leczenie z reguły rozpoczynano od skojarzonego podania cefotaksymu (Biotaksym) w dawce 2,0g co 6h lub ceftriaksonu (Biotrakson) w dawce 1,0 - 1,5g co 12h w dożylnym wlewie kroplowym (cefalosporyny III generacji) i benzylopenicyliny (Penicilin G) w dawce 4-6 min j. co 6h w długotrwałym wlewie kroplowym, gdyż w Polsce w dalszym ciągu ponad 70% paciorkowców wykazuje wrażliwość na cefalosporyny i penicylinę. Nie mogąc wykluczyć flory beztlenowej, dodatkowo podawano metronidazol (Metronidazol) w dawce 0,5g co 8 h w dożylnym wlewie kroplowym. Po uzyskaniu weryfikacji etiologicznej z reguły kontynuowano dotychczasowe leczenie przez 10-14 dni lub zmieniano na inne, zgodnie z antybiogramem. Jeżeli *Streptococcus pneumoniae*, najczęstszy patogen nrzoiem, wykazywał niewielką wrażliwość na penicylinę lub był na nią niewrażliwy (rzadko), to zamiast penicyliny dodawano do cefalosporyny III generacji antybiotyk glikopeptydowy, najczęściej Vancocin (1,0 - 2,0 g co 12 h) w dożylnym wlewie kroplowym, albo zmieniano dotychczasowe leczenie i podawano karbapenemy, najczęściej Meropenem (2,0 g co 6 h) w dożylnym wlewie kroplowym i antybiotyk aminoglikozydowy, najczęściej Amikin (1,0 g co 12 h lub 0,5 g co 8 h), rzadko Netromycin (0,3 - 0,4 g co 24 h) w dożylnym wlewie kroplowym i leczenie to kontynuowano przez 10-14 dni. W kolejnych nawrotach choroby empiryczne leczenie przyczynowe rozpoczynano od podawania tych antybiotyków, na które był wrażliwy zarazek wyizolowany z pmr podczas poprzedniej hospitalizacji.

Leczenie objawowe i ogólne oraz leczenie powikłań nie odbiegało od leczenia zwykłego ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu i było w każdym przypadku indywidualizowane. Leczenie to także zostało szczegółowo omówione we

wcześniejszym doniesieniu (14). U chorych o najcięższym przebiegu choroby, ze względnym lub bezwzględnym, całkowitym lub selektywnym niedoborem immunoglobulin, ze schorzeniami autoimmunologicznymi (neutropenia, trombocytopenia), z posocznicą itp. stosowano immunoterapię bierną według powszechnie przyjętych schematów.

Po wyprowadzeniu chorego z ostrego okresu choroby, w drugiej fazie leczenia stosowano leki poprawiające przepływ mózgowy i utlenowanie tkanki ośrodkowego układu nerwowego (Cavinton, Nootropil, Recervin itp.) i u niektórych rozpoczęto rehabilitację ruchową.

Leczenie nrzoim było mniej efektywne od leczenia zwykłych ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu i dlatego u niektórych osób obserwowano od 2 do 9 nawrotów choroby. Określony wpływ na mniejszą efektywność terapeutyczną mogło mieć nadużywanie alkoholu lub przewlekła choroba alkoholowa, nierzadko stwierdzane w tej grupie chorych.

U niektórych chorych z nrzoim po urazie czaszki, szczególnie u chorych ze złamaniem kości przedniego dołu czaszkowego i rzadko po zabiegach neurochirurgicznych, występowały trudności ze znalezieniem połączenia płynowego ze środowiskiem zewnętrznym, mimo kilkakrotnego wykonywania CT i MRI, gdyż najczęściej była to mikroszczelina. Po jej zlokalizowaniu kierowano chorych na zabieg operacyjny, który jest jedyną skuteczną metodą leczenia. Niektórzy chorzy wyrażali zgodę na operację dopiero po kolejnym nawrocie choroby. U chorych, u których wytworzył się ropień mózgu, leczeniem z wyboru był także zabieg neurochirurgiczny.

W rozpoznawaniu nrzoim poza badaniem radiologicznym czaszki, CT i MR, należy wykorzystywać inne nowoczesne metody diagnostyczne np. pozytronową emisyjną tomografię komputerową, która pozwala nie tylko na ocenę stanu czynnościowego tkanki mózgowej po urazie, ale i na ocenę dynamiki zmian chorobowych. Badania te mają istotne znaczenie w monitorowaniu przebiegu procesu zapalnego i w ocenie skuteczności leczenia. Określone usługi oddaje także badanie stężenia białka CRP w surowicy. Wzrost jego stężenia przemawia za zaostrzeniem procesu chorobowego lub pojawieniem się powikłań bakteryjnych w innych narządach, a długotrwałe utrzymywanie się podwyższonego stężenia mleczanów w pmr świadczy o trwałym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego.

U każdego chorego z nrzoim należy myśleć o istnieniu połączenia płynowego ze środowiskiem zewnętrznym i aby je zlokalizować należy wykorzystywać wszystkie dostępne metody diagnostyczne, ponieważ zabieg operacyjny nie tylko zapobiega nawrotom choroby, ale jest jedyną skuteczną metodą leczenia tego typu zapalenia.

J Janeczko, E Pogorzelska, D Lipowski, W Przyjałkowski, E Rządkiwicz

RECURRENT PURULENT BACTERIAL MENINGOENCEPHALITIS

SUMMARY

During the period of 25 years there were 55 patients treated in our Institute because of recurrent purulent bacterial meningoencephalitis (rpbme). This group consisted of 42 males (76%) and 13 (24%) females, the prevalent number (53%) of patients being under 21 years of age.

The diagnosis of rpbme was based on the commonly accepted criteria and confirmed by the laboratory results of CSF examination. The cause of the recurrences was established considering the skull X-ray examination, CT and MRI. The evaluation of the clinical status was based on the Glasgow Coma Score (GCS).

During the first hospitalisation, severe or critic clinical status was noted in 42 patients (76%) and moderate in 13 (24%). The subsequent recurrences were mostly moderate, rarely severe or mild. The number of recurrences varied from 1 to 9.

During the first hospitalisation, the etiologic factor was detected in 39 patients (71%), i.e. *Streptococcus pneumoniae* in 28 (51%), *Neisseria meningitidis* in 8 (14%), *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in 2 and 1 patients respectively.

In 37 patients (67%) rpbme developed following cranial trauma, in 18 cases (33%) with single or comminuted fractures of the anterior cranial fossa (in 4 cases accompanied by CSF nasal exudate). In 4 it followed neurosurgical intervention, in 3 it accompanied recurrent purulent highmoritis, in 1 case - after removal of the nasal polyps and subsequent CSF nasal exudate, and in 1 patient with recurrent mastoiditis. In 6 cases (11%) the cause of the recurrences remained unelucidated.

The clinical signs and symptoms, diagnostic difficulties and the causative treatment of rpbme are discussed. In the authors' opinion, surgical treatment of the communication between the CSF and the external environment prevents the recurrences and is the only successful way of treatment. Special attention is drawn to the great diagnostic value of CT and MRI. The use of other modern techniques, e.g. positron emission tomography (PET) is recommended, because it is useful not only in the functional evaluation of the cerebral tissue after the injury, but also in assessing the dynamics of pathologic changes.

PIŚMIENNICTWO

1. Borsic B, Marton F, Himbele J, i in. Evaluation of the Glasgow Coma Scale score in critically ill infections diseases patients. *Infection* 1996;24:297-303.
2. Schutte CM, Van der Hayden CH. A prospective study of Glasgow Coma Scale (GCS), age, CSF-neutrophil count and CSF-protein and glucose levels as prognostic value in 100 adults with meningitis. *J Infect* 1998;37:112-21.
3. Hosoglu S, Ayaz C, Ceviz A, i in. Reccurent bacterial meningitis: a 6-year experience in adult patients. *J Infection* 1997;35:55-62.
4. Sponcel C, Park JW. Reccurent pneumococcal meningitis. *Postg Med* 1994;95:109-10.
5. Lieb G, Krauss J, Collmann H, i in. Reccurent bacterial meningitis. *Europ J Ped* 1996; 155:26-30.
6. Mra Z, MacCormick JA, Poje CP. Persistent cerebrospinal fluid otorrhea: a case of Munchausen's syndrome by proxy. *Int J Ped Otorhinolaryngology* 1997;41:59-63.
7. Choudhury AR, Taylor JC. Primary intranasal encephalocele. Report of four cases. *J Neurosurgery* 1982;57:552-5.
8. Park TS, Hoffman H., Humphreys PP, i in. Spontaneous cerebrospiral fluid otorrhea in association with a congenital defect of the cochlear aqueduct and Mondini dysplasia. *Neurosurgery* 1982;11:356-62.
9. Thong YH, Simpson DA, Muller-Eberhard HJ. Homozygous deficiency of the second component presenting with reccurent bacterial meningitis. *Arch Dis Childhod* 1980; 55:471-3.
10. Haeney MR, Thompson RA, Faulkner J, i in. Reccurent bacterial meningitis in patients with genetic defects of terminal complement components. *Clin Exper Immunol* 1980; 40:16-24.
11. Platonov AE, Beloborodov VB, Gabrilovitch DI, i in. Immunological evaluation of late complement component-deficient individuals. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 64:98-105.

12. Veeder WH, Folds JD, Yount WJ, i in. Recurrent bacterial meningitis associated with C8 and IgA deficiency. *J Infect Dis* 1981;144:399-402.
13. Hazouard H, Ritz Quillac L, Herbreteau D, i in. Weber-Rendu-Osler disease: pulmonary arteriovenous malformation with shunt disclosed after 5 occurrences of purulent meningococcal encephalitis. *Rev Mai Respir* 1999;16:95-7.
14. Janeczko J, Olejnik Z, Przyjałkowski W, i in. Leczenie ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. *Przeł Epidemiol* 2000;54 (supl.3): 182-7

Adres autorów:

Jerzy Janeczko

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych

Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

tel. 0-prefiks-22 632-06-84