

Marcin Paciorek<sup>1\*</sup>, Carlo Bieńkowski<sup>1,2</sup>, Dominika Krogulec<sup>1</sup>, Agnieszka Bednarska<sup>1</sup>,  
Monika Kowalczyk<sup>1</sup>, Michał Makowiecki<sup>1</sup>, Dominik Bursa<sup>1</sup>, Agata Skrzat-Klapaczyńska<sup>1</sup>,  
Karol Perlejewski<sup>3</sup>, Marek Radkowski<sup>3</sup>, Tomasz Laskus<sup>1</sup>, Andrzej Horban<sup>1</sup>

## DIFFERENCES AND SIMILARITIES IN CLINICAL MANIFESTATION OF *LISTERIA MONOCYTOGENES* AND *TUBERCULOUS MENINGITIS*

### PODOBIENSTWA I RÓŻNICE W OBRAZIE KLINICZNYM U PACJENTÓW Z ZAPALENIEM OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH O ETIOLOGII *LISTERIA MONOCYTOGENES* I *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

<sup>1</sup>Department of Adult's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Doctoral School, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Department of Immunopathology of Infectious and Parasitic Diseases, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Tuberculous meningitis (TbM) and meningitis caused by *Listeria monocytogenes* (LM) require different treatment regimens and have grave prognosis if therapy is delayed.

**THE AIM OF THE STUDY.** Comparison of clinical manifestations, laboratory features and outcome of TbM and LM.

**MATERIAL AND METHODS.** We retrospectively analyzed records of 402 patients with community acquired bacterial meningitis (BM) who were hospitalized between January 2010 and September 2019.

**RESULTS.** LM and TbM were diagnosed in 28 (7.0%) and 23 (5.7%) patients, respectively. Patients with TbM were more likely to present with hydrocephalus ( $p < 0.001$ ), scored lower on the Thwaites Index (TI) ( $p < 0.001$ ) and had longer duration of symptoms prior to hospitalization ( $p = 0.001$ ). Furthermore, TbM patients had lower concentration of c-reactive protein (CRP) ( $p < 0.001$ ) and lower white blood cells count (WBC) ( $p = 0.035$ ). When compared to BM patients with etiology other than LM and TbM (nLnTbM), TbM patients presented with lower concentration of CRP ( $p < 0.001$ ), and procalcitonin (PCT) ( $p < 0.001$ ), lower WBC ( $p < 0.001$ ), and lower granulocyte percentage of CSF cytosis ( $p < 0.001$ ), but were more likely to present with hydrocephalus ( $p < 0.001$ ), aphasia ( $p = 0.003$ ) and hemiparesis ( $p = 0.008$ ). In comparison with the nLnTbM group, LM patients had lower concentration of CRP ( $p = 0.01$ ), lower WBC ( $p < 0.001$ ), and lower granulocyte percentage of CSF cytosis ( $p < 0.016$ ). LM patients were also more likely to have concomitant cancer ( $p = 0.008$ ), receive immunosuppressive treatment ( $p < 0.001$ ) or be immunocompromised ( $p = 0.015$ ).

**CONCLUSIONS.** TbM patients had less pronounced inflammation but more severe central nervous system complications compared to patients with LM and other etiologies. Furthermore, LM patients, but not TbM patients, were often immunocompromised.

**Key words:** *meningoencephalitis, bacterial meningitis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, immunosuppression.*

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (TbM) oraz listeriozowe zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (LM) wymagają różnych sposobów postępowania, a opóźnienie w rozpoczęciu leczenia ma negatywny wpływ na rokowanie.

**CEL PRACY.** Porównanie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz wyników leczenia pacjentów z TbM i LM.

**MATERIAŁ I METODY.** Dokonano retrospektywnej analizy danych 402 pacjentów z pozaszpitalnym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (BM) hospitalizowanych pomiędzy styczniem 2010 r., a wrześniem 2019 r..

**WYNIKI.** LM zdiagnozowano u 28 (7,0%) a TbM u 23 (5,7%) chorych. U chorych z TbM w porównaniu do chorych z LM częściej występowało wodogłowie ( $p<0.001$ ), niższa była punktacja w skali Thwaites (TI) ( $p<0.001$ ) oraz dłuższy był czas występowania objawów przed hospitalizacją ( $p=0.001$ ). Ponadto u chorych z TbM stwierdzono niższe stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ( $p<0.001$ ) oraz leukocytów (WBC) we krwi obwodowej ( $p=0.035$ ) w porównaniu do pacjentów z LM. U chorych z TbM w porównaniu do pacjentów z BM o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nLnTbM) stwierdzono niższe stężenie CRP ( $p<0.001$ ), prokalcytoniny (PCT) ( $p<0.001$ ), niższy WBC ( $p<0.001$ ) oraz niższy procent granulocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) ( $p<0.001$ ). Dodatkowo pacjenci z TbM częściej mieli wodogłowie ( $p<0.001$ ), afazję ( $p=0.003$ ) oraz porażenie połowicze ( $p=0.008$ ) w porównaniu do pacjentów z nLnTbM. Z kolei chorzy z LM w porównaniu do nLnTbM mieli niższe stężenie CRP ( $p=0.01$ ), WBC ( $p<0.001$ ) oraz niższy procent granulocytów w PMR ( $p=0.016$ ). Pacjenci z LM częściej otrzymywali leczenie immunosupresyjne ( $p<0.001$ ), częściej występowały u nich zaburzenia odporności ( $p=0.015$ ) oraz nowotwory ( $p=0.008$ ).

**WNIOSKI.** Pacjenci z TbM mieli niższe wartości parametrów stanu zapalnego, ale częściej występujące powikłania spowodowane uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu do pacjentów z LM i nLnTbM. Ponadto u chorych z LM, ale nie z TbM, częściej występowały zaburzenia odporności.

**Słowa kluczowe:** zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, immunosupresja

## INTRODUCTION

*Listeria monocytogenes* meningitis (LM) and tuberculosis meningitis (TbM) are life-threatening medical emergencies, which can also result in permanent limitations of mental and physical functioning in survivors (1, 2). The annual incidence of all tuberculosis cases in Poland in 2017 was 15.1 per 100.000 general population with TbM accounting for 1.56 % of these cases, while the incidence of listeriosis in the same year was only 0.32/100 000 (3, 4). However, due to its predilection for invading the central nervous system (CNS), LM accounted for as much as one third of all reported listeriosis cases (5). Both *Listeria monocytogenes* and *Mycobacterium tuberculosis* are facultative intracellular pathogens sharing many similarities in clinical manifestations and predilection for immunocompromised host. While prompt implementation of proper treatment is decisive for the outcome of both (6-8), they require very different drug regimens (9, 10). Although timely identification of both pathogens is critical for patients' outcome, it is often challenging, especially in the initial phase, as direct microscopic examination has limited sensitivity, culture is time consuming, and nucleic acid amplification techniques are not widely available.

## WSTĘP

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Listeria monocytogenes* (LM) jak i gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (TbM) to stany nagłe, które oprócz bezpośredniego zagrożenia życia mogą prowadzić do trwałych powikłań związanych z ograniczeniem funkcjonowania psychicznego i fizycznego (1,2). Roczna zapadalność na wszystkie przypadki gruźlicy zgłoszone w Polsce w 2017 r. wyniosła 15,1 na 100 000 mieszkańców populacji ogólnej, z TbM stanowiącym 1,56% tej grupy. Roczna zapadalność na listeriozę w Polsce w tym samym roku była znacznie niższa: 0,32/100000 (3, 4), jednak ze względu na skłonność do zajmowania procesem chorobowym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) LM stanowiło aż jedną trzecią wszystkich przypadków listeriozy, jakie wówczas zgłoszono w Polsce (5). Zarówno *Listeria monocytogenes* jak i *Mycobacterium tuberculosis* są fakultatywnymi patogenami wewnątrzkomórkowymi, przez co mogą mieć predylekcję do wywoływania zakażeń u osób z obniżoną odpornością oraz podobny obraz kliniczny. Niezwłoczne wdrożenie odpowiedniego leczenia ma kluczowe znaczenie w rokowaniu zarówno w przypadku TbM jak i LM (6,7,8). Diagnostyka mikrobiologiczna ma ograniczenia związane z niską czułością mikroskopii bezpośredniej, długiego czasu oczekiwania na wynik posiewu i ograniczonej dostępności metod wykrywających materiał genetyczny patogenu, w związku z tym potwierdzenie etiologii, szczególnie w początkowej fazie

## AIM OF THE STUDY

The aim of our investigation was to compare clinical manifestations, and results of routine laboratory tests collected from blood and CSF in LM and TbM patients and to compare those findings to results of patients with community acquired bacterial meningitis of etiology other than *Listeria monocytogenes* and *Mycobacterium tuberculosis* (nLnTbM). We also determine the usefulness of Thwaites Index (TI) (11) for distinguishing between the LM and TbM patients. Furthermore, we also analyzed the clinical outcome by the Glasgow Outcome Score (GOS). To the best of our knowledge this the first attempt to directly compare LM and TbM patients. Demonstration of differences in the parameters commonly used in diagnostic procedures of bacterial meningitis can help to distinguish between those groups and might have an impact on empirical treatment.

## MATERIAL AND METHODS

We analyzed all adult ( $\geq 18$  years old) patients with community-acquired bacterial meningitis (BM) who were admitted to the Hospital for Infectious Diseases in Warsaw between January 1st, 2010 and August 31st, 2019. All patients had a lumbar puncture performed due to symptoms suggestive of meningitis. The diagnosis of BM was based on fulfilling at least one of the following criteria: positive cerebrospinal fluid (CSF) culture, positive CSF Gram staining, CSF laboratory test results typical for bacterial meningitis (pleocytosis  $\geq 100$  cells/ $\mu$ l with  $\geq 90\%$  neutrophils and decrease of CSF glucose level  $< 2.2$  mmol/L). Patients with CSF findings typical for BM but negative blood and CSF culture and negative microscopic CSF examination were considered to have BM of unknown etiology. Patients with CSF findings typical for BM and with positive blood culture but negative CSF culture and negative CSF microscopic examination were considered to have BM caused by pathogen cultured from blood. Patients with BM secondary to head trauma or neurosurgical procedures as well as those with hospital-acquired infections were excluded from analysis.

Diagnosis of LM was established on the basis of positive culture of CSF or positive culture of blood with coexisting CSF findings typical for bacterial meningitis. For TbM diagnosis CSF had to be positive for at least one of the following: culture, nucleic acid amplification, or Ehrlich-Ziehl-Neelsen staining. All patients with BM who did not meet the criteria for the diagnosis of LM or TbM were classified as patients with etiology other than *Listeria monocytogenes* and *Mycobacterium tuberculosis* (nLnTbM). The scores

choroby jest utrudnione, a pacjenci TbM i LM wymagają zupełnie innego leczenia przeciwbakteryjnego (9,10).

## CEL PRACY

Celem badania było znalezienie różnic w obrazie klinicznym, wynikach badań laboratoryjnych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z LM i TbM oraz z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nLnTbM). Oceniano przydatność wartości wskaźnika Thwaites (TI) (11) w różnicowaniu chorych z LM i TbM oraz wynik leczenia za pomocą Glasgow Outcome Score (GOS). Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, jest to pierwsze badanie podejmujące próbę bezpośredniego porównania pacjentów z LM oraz TbM. Wykazanie różnic w szeroko stosowanych w diagnostyce bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych badaniach oceniających stan kliniczny oraz laboratoryjnych mogłyby pomóc w odróżnieniu tych grup chorych, co mogłyby mieć wpływ na wybór leczenia empirycznego.

## MATERIAŁ I METODY

Do badania włączono dorosłych pacjentów z pozaszpitalnym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (BM), przyjętych do Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie między 1 stycznia 2010, a 31 sierpnia 2019 roku. U wszystkich chorych wykonano nakłucie lędźwiowe z powodu objawów sugerujących zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Rozpoznanie BM oparte było na spełnieniu co najmniej jednego z następujących kryteriów: dodatni posiew płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), dodatni wynik mikroskopii bezpośredniej PMR (barwienie metodą Gramma), typowy obraz laboratoryjny PMR (pleocytoza  $\geq 100$  komórek/ $\mu$ l z  $\geq 90\%$  zawartością neutrofilów i obniżeniem poziomu glukozy  $< 2,2$  mmol / l). Chorzy z typowymi dla bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zmianami w badaniu laboratoryjnym PMR i ujemnymi posiewami krwi oraz PMR oraz ujemnym wynikiem mikroskopii bezpośredniej PMR byli kwalifikowani jako pacjenci z BM o nieokreślonej etiologii. Chorzy z typowymi dla bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zmianami w badaniu laboratoryjnym PMR i z ujemnym wynikiem posiewu PMR oraz ujemnym wynikiem mikroskopii bezpośredniej PMR, ale z dodatnim posiewem krwi byli kwalifikowani jako pacjenci z BM o etiologii wywołanej przez patogen wyhodowany z krwi. Pacjenci z BM występującym wtórnie do urazu głowy, operacji neurochirurgicznych oraz z zakażeniem szpitalnym nie byli włączani do badania.

Rozpoznanie LM oparte było na dodatnim posiewie PMR lub dodatnim posiewie krwi i charakterystyczny-

for Glasgow Coma Scale (GCS) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) were obtained at admission, while GOS was calculated at the time of discharge from the hospital.

LM patients were treated with ampicillin, while patients with TbM received rifampicin and isoniazid together with pyrazinamide and ethambutol or streptomycin. Patients with: diabetes mellitus, chronic kidney disease (GFR<60 ml/min), liver cirrhosis, alcoholism, HIV infection as well as transplant recipients and those receiving immunosuppressive therapy were considered to be immunocompromised. Charlson Comorbidities Index (CCI) (12) and Thwaites Index (TI) (11) were calculated for all TbM and LM patients at the time of admission. TI is a diagnostic algorithm proposed by *Thwaites* et al. in 2002 (11) to distinguish between TbM and bacterial meningitis of other etiology. In this system age above 36 years is scored +2, white blood cells (WBC) count above 15000/ $\mu$ l is scored +4, duration of symptoms over 6 days is scored -5, WBC in CSF above 900/ $\mu$ l is scored +3 and granulocytes percentage in CSF above 75% receives score +4. Total score of 4 or less was reported to be diagnostic for TbM with the 97% sensitivity and 91% specificity (11). Kruskal-Willis test was used to compare more than two groups and paired groups were analyzed by chi-square (for nominal variables) and Mann-Whitney U (for continuous variables). A p value of <0.05 was considered to be significant. Normality of all continuous variables was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Statistical analysis was performed using program R version 3.5.2. (<https://www.r-project.org>).

## RESULTS

Altogether 402 patients with community-acquired BM (239 men and 163 women, median age 57.5 years, interquartile range [IQR] 42-69) were analyzed. An etiological factor was identified in 65% of patients. *Streptococcus pneumoniae* was the most common causative pathogen (n=87, 21.6%) followed by: *Staphylococci* (n=45, 11.2%) and *Neisseria meningitidis* (n=34, 8.5%), Other Gram-positive bacteria were identified in 25 (6.2%), other Gram-negative bacteria in 12 (3%), and *Haemophilus influenzae* in 6 (1.5%) patients. Etiological factor remained undetermined in 142 patients (35.3%). *Listeria monocytogenes* accounted for 7% (n=28), while *Mycobacterium tuberculosis* was found in 23 (5.7%) of all patients. In the TbM group there were 10 patients with coexisting pulmonary tuberculosis, 2 patients with tuberculosis of lymph nodes and one with adrenal tuberculosis.

mi dla BM odchyleniami w badaniach laboratoryjnych PMR. Z kolei do rozpoznania TbM konieczny był dodatni wynik co najmniej jednego badania mikrobiologicznego PMR: posiewu, badania genetycznego metodą amplifikacji kwasu nukleinowego (PCR) lub mikroskopii bezpośredniej z użyciem barwienia metodą Ehrliha-Ziegla-Neelsena. Pacjenci z BM zakwalifikowani do badania, którzy nie spełniali warunków rozpoznania listeriozowego oraz gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych byli zakwalifikowani do grupy o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nLnTbM)

Oceny pacjentów w skali śpiączki Glasgow (GCS) oraz w skali niewydolności narządów związanych z sepsą (SOFA) dokonywano przy przyjęciu do szpitala. Natomiast wynik GOS obliczano w momencie wypisu.

U pacjentów z LM stosowano monoterapię ampicylina, podczas gdy pacjenci z TbM otrzymywali: ryfampicynę i izoniazyd i pirazynamid oraz etambutol lub streptomycynę. Pacjenci z: cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek (GFR<60 ml/min), marskością wątroby, alkoholicy, zakażeni HIV, biorcy przeszczepów i otrzymujący leczenie immunosupresyjne byli zakwalifikowani jako pacjenci z obniżoną odpornością. Wskaźnik Thwaites (TI) (11) oraz indeks chorób współtowarzyszących wg Charlson (CCI) (12) zostały obliczone i porównane między pacjentami z LM i TbM. Wskaźnik Thwaites jest algorytmem diagnostycznym zaproponowanym przez *Thwaites* i wsp. w 2002 (11) celem odróżnienia chorych z TbM od pacjentów z BM o etiologii nie gruźliczej. W zaproponowanym algorytmie za wiek powyżej 36 lat chory otrzymuje: + 2 punkty, za WBC powyżej 15 000/ $\mu$ l: + 4 punkty, za czas trwania objawów powyżej 6 dni: - 5 punktów, za WBC w PMR powyżej 900/ $\mu$ l: + 3 punkty, za udział granulocytów w cytozie z pmr powyżej 75%: + 4 punkty. Całkowita uzyskana liczba punktów równa 4 lub mniej według autorów wskazywała na etiologię gruźliczą zapalenia ośrodkowego układu nerwowego z czułością 97% i specyficznością 91% (11).

Test Kruskala-Willisa był używany do sprawdzenia występowania różnic między trzema grupami pacjentów: LM, TbM i nLnTbM. Do znalezienia różnic w sparowanych grupach zastosowano test chi-kwadrat (dla zmiennych nominalnych) oraz test U-Manna-Whitneya (dla zmiennych ciągłych). Wartość  $p < 0.05$  uznano za istotną statystycznie. Rozkład wszystkich zmiennych ciągłych sprawdzono za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu R wersji 3.5.2.

## WYNIKI

Ostateczną analizą objęto 402 pacjentów z pozaszpitalnym BM (239 mężczyzn i 163 kobiety, mediana wieku: 57,5 roku, przedział międzykwartylowy [IQR]: 42-69 lat). Czynnikiem etiologicznym zidentyfikowa-

Comparison of symptoms and signs between LM, TbM and nLnTbM patients revealed difference in the frequency of peripheral nerves palsy and aphasia. However, when individual group pairs were analyzed, statistical significance was limited to differences between TbM and nLnTbM. (Table I). There were no statistically significant differences between the LM, TbM and nLnTbM patients in disease severity at admission as measured by SOFA score and GCS, outcome as measured by GOS, frequency of Intensive Care Unit admission and mortality (Table II). Analysis of comorbidities (Table II) revealed statistically significant differences between LM, TbM and nLnTbM patients in the incidence of cancer, lymphoma/leukemia, immunosuppressive therapy and the presence of any form of immunocompromised state. Subsequent

no u 65% pacjentów z BM. *Streptococcus pneumoniae* był najczęstszym czynnikiem etiologicznym BM (n = 87, 21,6%), a następnie: gronkowce (n = 45, 11,2%), *Neisseria meningitidis* (n = 34, 8,5%), *Listeria monocytogenes* (n = 28, 7%), *Mycobacterium tuberculosis* (n = 23, 5,7%), inne bakterie Gram-dodatnie (n = 25, 6,2%), inne bakterie Gram-ujemne (n = 12, 3%), *Haemophilus influenzae* (n = 6, 1,5%). Etiologia pozostała nie zidentyfikowana u 142 pacjentów (35,3%).

W grupie chorych z TbM u 10 chorych stwierdzono współistniejącą gruźlicę płuc, u 2 chorych gruźlicę węzłów chłonnych i u 1 chorego gruźlicę nadnerczy.

Analiza statystyczna porównująca występowanie objawów oraz odchylenia w badaniu fizykalnym w trzech grupach chorych (TbM, LM, nLnTbM) wykazała, że istnieje istotna różnica w częstości występowania porażenia nerwów obwodowych i afazji. Anali-

Table I. Demographics, symptoms and signs in patients with *Listeria meningitis* (LM), *Tuberculous meningitis* (TbM) and non-*Listeria-non-Tuberculous meningitis* (nLnTbM)

Tabela I. Dane demograficzne, objawy u pacjentów z: listeriozowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (LM), gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (TbM) oraz bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nLnTbM)

Parameter	LM n=28	TbM n=23	nLnTbM n=351	Comparison of all three groups#	LM vs TbM	LM vs nLnTbM	TbM vs nLnTbM
Age in years*	62 (55.5-70.2)	58 (49-71)	57 (40.5-68)	P=0.22	NA	NA	NA
Male (%)	18/28 (64.3)	18/23 (78.3)	203/351 (57.8)	0.07	NA	NA	NA
Fever > 37.8 C (%)	23/28 (82.1)	15/23 (65.2)	268/341 (78.6)	0.45	NA	NA	NA
Headache (%)	14/27 (51.9)	5/20 (25)	178/337 (52.8)	0.08	NA	NA	NA
Rash (%)	0/28 (0)	1/23 (4.4)	25/341 (7.3)	0.3	NA	NA	NA
Cranial nerves palsy (%)	2/28 (7.1)	1/23 (4.4)	28/349 (8)	0.8	NA	NA	NA
Peripheral nerves palsy (%)	6/28 (21.4)	8/23 (34.8)	37/349 (10.6)	<b>0.005</b>	0.6	0.15	<b>0.008</b>
Nausea/vomiting (%)	8/27 (29.6)	6/21 (28.6)	116/347 (33.4)	0.9	NA	NA	NA
Impaired hearing (%)	0/27 (0)	3/21 (14.3)	29/343 (8.5)	0.16	NA	NA	NA
Meningeal signs (%)	23/28 (82.1)	13/22 (59.1)	270/341 (79.2)	0.46	NA	NA	NA
Aphasia (%)	3/26 (11.5)	7/22 (31.8)	25/346 (7.2)	<b>0.003</b>	0.27	0.68	<b>0.003</b>
Ataxia (%)	2/27 (7.4)	3/23 (13)	12/347 (3.5)	0.052	NA	NA	NA
Seizures (%)	4/28 (14.3)	5/23 (21.7)	49/350 (14)	0.53	NA	NA	NA

Data are presented as median (interquartile range)\* or n/N (%). # by Kruskal-Wallis test. NA: not applicable.

Dane przedstawiono w postaci mediany (zakresu międzykwartylowego)\* lub n/N (%). # test Kruskala-Wallisa. NA: nie dotyczy.

analysis revealed that patients with LM were more likely to have cancer, receive immunosuppressive treatment or be immunocompromized compared to the nLnTbM group. When comparing the frequency of complications, LM, TbM and nLnTbM patients were found to differ with respect to the incidence of hydrocephalus and brain edema. Hydrocephalus occurred more frequently in patients with TbM compared to both LM and nLnTbM patients. However, subsequent analysis did not reveal any statistically significant difference in the incidence of brain edema between any two groups (Tab. II).

When blood laboratory test results were compared between all three groups of patients, statistically significant differences were found for WBC count, CRP, and PCT (procalcitonin) serum concentration

zując poszczególne grupy między sobą, tylko między chorymi z TbM i LM stwierdzono różnice o znaczeniu statystycznym (Tab. I). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w nasileniu choroby przy przyjęciu do szpitala, śmiertelności, wyniku leczenia mierzonym za pomocą GOS, oraz częstości hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii (Tab. II). Analiza statystyczna porównująca częstość występowania chorób współistniejących w obrębie wszystkich trzech grup pacjentów (Tab. II) ujawniła istotne różnice w częstości występowania: nowotworu łitego, chłoniaka/białaczki, terapii immunosupresyjnej i jakichkolwiek zaburzeń odporności. Pacjenci z LM częściej chorowali na nowotwory, częściej otrzymywali leczenie immunosupresyjne i częściej mieli jakiegokolwiek zaburzenia odporności w porównaniu z grupą nLnTbM. Porównując częstość powi-

Table II. Comorbidities, disease severity, and outcome in patients with *Listeria meningitis* (LM), *Tuberculous meningitis* (TbM) and non-*Listeria-non-Tuberculous bacterial meningitis* (nLnTbM). Data are presented as median (interquartile range)\* or n/N (%).

Tabela II. Choroby współistniejące, nasilenie choroby, wyniki leczenia u pacjentów z: listeriozowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (LM), gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (TbM) oraz bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nLnTbM).

Dane przedstawiono w postaci mediany (zakresu międzykwartylowego)\* lub n/N (%).

Parameter	LM n=28	TbM n=23	nLnTbM n=351	Comparison of all three groups#	LM vs TbM	LM vs nLnTbM	TbM vs nLnTbM
Diabetes (%)	7/28 (25)	5/22 (22.7)	75/351 (21.4)	0.87	NA	NA	NA
Lymphoma/ Leukemia (%)	4/28 (14.3)	3/22 (13.6)	16/351 (4.6)	<b>0.023</b>	1	0.08	0.15
Other Cancer (%)	5/28 (17.9)	3/22 (13.6)	15/351 (4.3)	<b>0.003</b>	1	<b>0.008</b>	0.12
Immunosuppressive therapy (%)	13/28 (46.4)	5/22 (22.7)	38/350 (10.9)	<b>&lt;0.001</b>	0.18	<b>&lt;0.001</b>	0.15
Cirrhosis (%)	2/28 (7.1)	1/23 (4.4)	7/351 (2)	0.2	NA	NA	NA
Alcohol abuse (%)	0/28 (0)	3/22 (13.6)	47/349 (13.5)	0.1	NA	NA	NA
Immunocompromized (%)	17/28 (60.7)	11/22 (50)	125/351 (35.6)	<b>0.01</b>	0.8	<b>0.015</b>	0.19
Cerebral oedema (%)	0/28 (0)	4/21 (19.1)	21/332 (6.3)	<b>0.02</b>	0.052	0.34	0.06
Hydrocephalus (%)	1/28 (3.6)	8/21 (38.1)	19/333 (5.7)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.01</b>	0.96	<b>&lt;0.001</b>
GCS at admission*	12 (10.25-13.75)	13 (9.5-15)	12 (9-14)	0.831	NA	NA	NA
SOFA at admission*	2.5 (1-4)	2 (0-3.8)	2 (1-5)	0.47	NA	NA	NA
ICU admission (%)	10/28 (35.7)	4/23 (17.4)	131/350 (37.4)	0.19	NA	NA	NA
GOS at discharge*	4 (2.5-5)	4 (3-5)	5 (3-5)	0.5	NA	NA	NA
Mortality (%)	5/27 (18.5)	2/22 (9.1)	49/349 (14)	0.7	NA	NA	NA

# by Kruskal-Wallis test, NA: not applicable. GCS: Glasgow Coma Scale, ICU: Intensive Care Unit, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score, GOS: Glasgow outcome score.

# test Kruskala-Wallisa. NA: nie dotyczy. GCS: skala śpiączki Glasgow, ICU: Oddział Intensywnej Terapii, SOFA: wynik skali niewydolności narządów związanej z posoczną, GOS: punktacja w skali wyników leczenia Glasgow.

(Tab. III). Analysis of differences between paired group revealed lower WBC count and lower CRP concentration in TbM group compared to LM and nLnTbM groups and lower PCT level but only when compared to nLnTbM patients (Tab. III). When compared to nLnTbM, LM patients presented with lower WBC count and CRP.

Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) revealed statistically significant differences between LM, TbM and nLnTbM patients in percentage of granulocytes and chlorides level. However, these differences were

kłań w przebiegu choroby między wszystkimi trzema grupami wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu wodogłowia i obrzęku mózgu (Tab. II). Wodogłowie występowało częściej u pacjentów z TbM zarówno w porównaniu do pacjentów z LM jak i pacjentów z nLnTbM. Analizując parami różnice w częstości występowania chłoniaków/ białaczek, jakichkolwiek zaburzeń odporności i obrzęku mózgu, analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic (Tab. II).

Analiza wyników badań laboratoryjnych krwi ujawniła istotne statystycznie różnice między wszystkimi trzema grupami w ilości WBC, stężeniu CRP i PCT

Table III. Analysis of blood and cerebrospinal fluid (CSF) in patients with *Listeria meningitis* (LM), *Tuberculous meningitis* (TbM) and non-*Listeria-non-Tuberculous bacterial meningitis* (nLnTbM).

Tabela III. Wyniki badań laboratoryjnych krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) u chorych z: listeriozowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (LM), gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (TbM) oraz bakteryjnym zapaleniem opon o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nLnTbM).

Blood test results	LM n=28	TbM n=23	nLnTbM n=351	comparison of all three groups #	LM vs TbM	LM vs nLnTbM	TbM vs nLnTbM
CRP (mg/L)	136 (59-229)	20 (7-33)	222 (82-332)	<0.001	<0.001	0.011	<0.001
Lactic acid (mmol/L)	2.02 (1.56-2.28)	1.95 (1.69-2.27)	2.06 (1.6-2.95)	0.49	NA	NA	NA
WBC (1000 cells/L)	10.07 (8.05-14.35)	7.1 (4.7-10.2)	15 (10.8-20.3)	<0.001	0.035	<0.001	<0.001
PLT (1000 cells/L)	172 (118-213)	246 (143-273)	192 (142-260)	0.13	NA	NA	NA
PCT (ng/mL)	1.06 (0.2-4.9)	0 (0-0.1)	4.01 (0.7-14)	<0.001	0.071	0.065	<0.001
d-dimers (ug/L)	1758 (1310-3371)	1504 (946-2527)	2375 (11656-4405)	0.2	NA	NA	NA
Creatinine (µmol/L)	63 (50.5-83.2)	61 (55-77)	67 (53-84.8)	0.75	NA	NA	NA
Urea (mmol/L)	5.9 (4.36-7.1)	5.7 (4.8-6.9)	6.4 (4.4-10.5)	0.29	NA	NA	NA
<b>CSF test results</b>							
Cytosis (cells/µL)	466 (139-909)	136.5 (79-257)	1500 (315-4953)	0.91	NA	NA	NA
Granulocytes (%)	60 (28-77.5)	24 (4-56)	89 (74-95)	<0.001	0.08	0.015	<0.001
Protein (g/L)	1.64 (1.1-3.73)	2.5 (1.72-3.91)	3.19 (1.51-6.63)	0.059	NA	NA	NA
Glucose (mmol/L)	1.53 (0.93-3.25)	1.54 (1.24-1.85)	1.69 (0-3.22)	0.6	NA	NA	NA
Lactic acid (mmol/L)	6.33 (3-8.6)	5.63 (4.42-7.22)	6.26 (3.42-11.2)	0.48	NA	NA	NA
Chlorides mmol/L	113 (110-118)	109 (107-113)	117 (113-122)	<0.001	0.19	0.007	<0.001

Data are presented as median (interquartile range). # by Kruskal-Wallis test. CRP: C-reactive protein, WBC: white blood cells, PLT: platelets, PCT: procalcitonin.

Dane przedstawiono w postaci mediany (zakresu międzykwartylowego)\* lub n/N (%), # test Kruskala-Wallisa. NA: nie dotyczy. CRP: białko C - reaktywne, WBC: leukocyty krwi obwodowej, PLT: płytki krwi, PCT: procalcitonina.

found to be limited to comparisons between TbM vs nLnTbM and LM vs nLnTbM pairs. (Tab. III).

TbM patients scored lower than LM patients on the Thwaites Index (median -2 vs. median 3.62,  $p < 0.001$ ) and had longer duration of symptoms prior to hospital admission (median 12.75 days vs. median 5.04 days,  $p = 0.0013$ ). However, there were no statistically significant differences between the TbM and LM patients in CCI score (median 3.23 vs. median 3.79,  $p = 0.47$ ).

## DISCUSSION

In the current study which analyzed 402 sequential patients with community-acquired BM, LM and TbM accounted for 7.0% and 5.7% of all cases, respectively. In a large multinational study of central nervous system infections including USA and many Middle Eastern and European countries, LM was identified in only 1.0% of patients while TbM constituted 5.8% of all cases (13). However, the mortality of both LM (30%) and TbM (18.4%) was higher than among our patients.

Our study did not find any significant differences in the frequency of particular signs and symptoms between LM and TbM patients which could be partly related to relatively low number of analyzed cases. Similarly, there were no differences in comorbidities, disease severity and outcome, the only exception being high prevalence of hydrocephalus in TbM patients, which is a well described phenomenon (14). However, hemiparesis and aphasia were found to be more common in patients with TbM than among nLnTbM patients. Similar observations were made by *Vibha* et al. (15) in India. In that study patients with TbM were more likely to present with hemiparesis, seizures, vision abnormalities and cranial nerve palsies and were less likely to manifest meningeal signs. High frequency of cranial nerve palsies was found by *Moghtaderi* et al. to be an independent predictor of TbM (16).

Analysis of blood tests revealed that WBC and CRP were lower in TbM than in either LM or nLnTbM patients and these findings are compatible with previous observations made by others (17). However, CRP and WBC were also lower in LM patients than in nLnTbM patients which could be due to coexisting immunosuppression which was common in the former group. Interestingly, *Pomar* et al. (18) demonstrated that patients with BM and cancer have lower WBC and in a large multicenter study by *Amaya-Villa* et al. (19) immunocompromised patients with LM had lower WBC than their immunocompetent counterparts. Similarly, low PCT

w surowicy (Tab. III). W grupie TbM występowało niższe WBC w porównaniu z grupą z LM i nLnTbM. Stwierdzono także niższe WBC w grupie chorych z LM w porównaniu do chorych z nLnTbM, niższe stężenie CRP w grupie chorych TbM w porównaniu zarówno do chorych z LM jak i z nLnTbM. Ponadto stężenie CRP było niższe u pacjentów LM w porównaniu do pacjentów z nLnTbM. Niższy poziom prokalcytoniny (PCT) stwierdzono w grupie chorych z TbM w porównaniu z chorymi z nLnTbM.

Analiza wyników badania płynu mózgowo-rdzeniowego (Tab. III) ujawniła istotne statystycznie różnice między wszystkimi trzema analizowanymi grupami w procencie granulocytów i poziomie chlorków. Stwierdzono niższy procent granulocytów u pacjentów z LM w porównaniu do pacjentów z nLnTbM i niższy procent granulocytów u pacjentów z TbM w porównaniu do pacjentów z nLnTbM. Niższe stężenie chlorków w PMR zaobserwowano u chorych z LM w porównaniu do chorych z nLnTbM, stężenie chlorków w PMR było również niższe u chorych z TbM w porównaniu do chorych z nLnTbM.

Pacjenci z TbM w porównaniu do pacjentów z LM uzyskali niższą punktację w skali Thwaites (-2 vs. 3,62,  $p < 0,001$ ) oraz mieli dłuższy czas trwania objawów przed przyjęciem do szpitala (12,75 dni vs. 5,04 dni,  $p = 0,0013$ ).

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy pacjentami z LM i z TbM w wyniku punktacji CCI (mediana 3.23 vs. mediana 3.79,  $p = 0.47$ ).

## DYSKUSJA

W naszej analizie pacjenci z LM i z TbM stanowili odpowiednio 7,0% i 5,7% wszystkich pacjentów z pozaszpitalnym BM. W dużym, wielonarodowym (pacjenci z Europy, Stanów Zjednoczonych, krajów Bliskiego Wschodu) badaniu oszacowano, że LM i TbM powoduje odpowiednio 1,0% i 5,8% wszystkich rodzajów zakażeń OUN (13). W porównaniu z naszą grupą chorych w badaniu tym wyższa była śmiertelność zarówno u pacjentów z LM (30%), jak i TbM (18,4%).

Analiza częstości występowania zgłaszanych objawów, odchyłeń w badaniu fizykalnym, współwystępowania chorób towarzyszących, ciężkości stanu chorego w momencie przyjęcia oraz wyników leczenia w momencie wypisu ze szpitala nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupą chorych z TbM i LM, co może być spowodowane relatywnie małą liczebnością badanych grup. Wykazano częstsze występowanie wodogłowia będącego powikłaniem choroby u pacjentów z TbM, co było już opisywane we wcześniejszych pracach (14). Hemipareza i afazja były objawami klinicznymi częściej występującymi u chorych z TbM w porównaniu do pacjentów nLnTbM. Podobne wyniki uzyskali *Vi-*



concentration in our TbM patients is congruent with previous reports (20, 21).

Thwaites Index (TI) was first introduced in Vietnam population, which is characterized by low incidence of HIV and high incidence of tuberculosis, to distinguish TbM from meningitis of other etiology (11), TI score below or equal 4 was proposed to be indicative of TbM and in a prospective validation of TI performed by *Torok et al.* (22) its sensitivity for TbM was as high as 99% but specificity was only 81%. While all our TbM patients scored below or equal to 4, 10 out of 23 (43.5%) LM patients had such score, which indicates very low specificity of TI for differentiating between the two etiologies.

In our analysis duration of symptoms preceding hospitalization was significantly longer in TbM than in LM patients. This basic clinical parameter was found in two previous reports to have a predictive value for distinguishing between TbM and BM using the cut-off value of 4 (15) or 5 days (23). While the median duration of symptoms before hospitalization was significantly longer in TbM compared to LM patients (12.75 vs 5.04 days,  $p = 0.001$ ), both the above cut-off values had low specificity for discrimination between those groups: 11 out of 28 (39.3%) and 16 out of 28 (57%) LM patients had duration of symptoms equal or longer than 5 and 4 days, respectively.

## CONCLUSIONS

In summary, TbM patients were found to be more likely to present with hydrocephalus, had longer duration of symptoms prior to hospitalization and lower levels of inflammatory markers in blood compared to LM patients. TI score was found to have no practical value in distinguishing between the two etiologies.

## REFERENCES

1. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(5):510-9.
2. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *The Lancet Neurology*. 2013;12(10):999-1010.
3. Accessed 6.02.2020: [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch\\_2017\\_wstepne\\_dane.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017_wstepne_dane.pdf)].

*bha* i wsp. (15) w badaniu chorych z populacji indyjskiej, które wykazało większą częstość występowania porażenia połowiczego, napadów padaczkowych, zaburzeń widzenia i porażen nerwów czaszkowych i mniejszą częstość występowania objawów oponowych u chorych z TbM.

Porażenie nerwów czaszkowych było niezależnym predyktorem występowania TbM w badaniu *Moghtaderi* i wsp. (16).

Analiza wyników badań laboratoryjnych krwi wykazała, że liczba WBC i stężenie CRP było niższe w grupie chorych z TbM w porównaniu zarówno do pacjentów z LM jak i nLnTbM co jest zgodne z wynikami wcześniejszych prac (17). Jednakże stężenie CRP i WBC były niższe również u chorych z LM w porównaniu do grupy z nLnTbM, co może być spowodowane obecnością zaburzeń odporności, które występowały częściej w pierwszej grupie. Co ciekawe, w badaniu *Pomar* i wsp. (18) wykazano, że pacjenci z BM i chorobą nowotworową mają niższą liczbę WBC w porównaniu z grupą z BM nie chorującą na nowotwory. Podobne obserwacje zostały przedstawione w wielośrodkowym badaniu *Amaya-Villa* i wsp., w którym pacjenci z LM z obniżoną odpornością mieli niższy poziom WBC w porównaniu z osobami bez zaburzeń odporności (19).

Podobnie, niższe stężenie PCT w grupie chorych z TbM wykazane w naszym badaniu, jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami (20, 21 )

Wskaźnik Thwaites (TI) został pierwotnie analizowany w Wietnamie w populacji charakteryzującej się niską częstością występowania zakażenia HIV i wysoką częstością gruźlicy w celu odróżnienia TbM od zapalenia opon mózgowych o innej etiologii. Zaproponowano, aby uznać liczbę punktów równą lub większą od 4 jako wynik wskazujący na TbM. W prospektywnym badaniu weryfikującym przydatność TI wykonanym przez *Torok* i wsp (22) wykazano bardzo dużą czułość (99%), ale również niższą specyficzność (81%) tego algorytmu. Mimo tego, że w naszym badaniu u wszystkich chorych z TbM liczba punktów w TI była równa lub mniejsza od 4, to 10 z 23 (43,5%) chorych z LM miało również taką punktację co wskazuje na bardzo niską swoistość TI jako parametru różnicującego te grupy chorych. Ponadto oddzielnie analizowaliśmy czas trwania objawów przed hospitalizacją, który był istotnie dłuższy u chorych z TbM w porównaniu do pacjentów z LM. W dwóch wcześniejszych pracach udowodniono, że ten prosty parametr kliniczny może być pomocny w różnicowaniu chorych z TbM i BM przyjmując jako wartość odcięcia 4 (15) lub 5 (23) dni. W naszej analizie wykazano, że mediana czasu występowania objawów występujących przed hospitalizacją była istotnie dłuższa u chorych z TbM w porównaniu do pacjentów z LM (12,75 vs 5,04 dni,  $p=0,001$ ), jednakże obie opisywane we wcześniejszych pracach wartości odcięcia charak-

4. Korzeniewska-Koseła M. Tuberculosis in Poland in 2017. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2019;211-26.
5. Accessed: 6.02.2020: <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/Listerioza-w-Polsce-w-latach-2011-2018.pdf>.
6. Drevets DA, Leenen PJ, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):323-47.
7. Seddon JA, Thwaites GE, International Tuberculous Meningitis Research C. Tuberculous meningitis: new tools and new approaches required. *Wellcome Open Res*. 2019;4:181.
8. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849.
9. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 3:S37-62.
10. Accessed: 6.02.2020: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).
11. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *The Lancet*. 2002;360(9342):1287-92.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373-83.
13. Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata G, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(9):1595-611.
14. Raut T, Garg RK, Jain A, Verma R, Singh MK, Malhotra HS, et al. Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *J Infect*. 2013;66(4):330-7.
15. Vibha D, Bhatia R, Prasad K, Srivastava MV, Tripathi M, Kumar G, et al. Validation of diagnostic algorithm to differentiate between tuberculous meningitis and acute bacterial meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):639-44.
16. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Rashki S. Cranial nerve palsy as a factor to differentiate tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis. *Acta Med Iran*. 2013 Mar 16;51(2):113-8.
17. Ersoy Y, Yetkin F, Bayraktar MR, Ersoy Y, Yologlu S. A new diagnostic scoring for discrimination of tuberculous and bacterial meningitis on the basis of clinical and laboratory findings. *Med Princ Pract*. 2012;21(3):259-63.
18. Pomar V, Benito N, Lopez-Contreras J, Coll P, Gurgui M, Domingo P. Characteristics and outcome teryzowały się niską swoistością i nie były przydatne w różnicowaniu obu grup: u 11 z 28 (39,3%) i u 16 z 28 (57%) chorych z LM objawy przed przyjęciem do szpitala trwały dłuższej niż odpowiednio 4 i 5 dni.

## WNIOSKI

Podsumowując, wykazaliśmy, że u chorych z TbM w porównaniu do pacjentów z LM częściej występuje wodogłowie, ponadto, pacjenci z TbM mają niższe stężenia wykładników stanu zapalnego w surowicy oraz dłuższy czas trwania objawów przed hospitalizacją. Nie wykazano przydatności wyniku TI we wczesnym odróżnieniu pacjentów z TbM od pacjentów z LM.

of spontaneous bacterial meningitis in patients with cancer compared to patients without cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6899.

19. Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, Fernández-Viladrich P, Fontanals-Aymerich D, Catalán-Alonso P et al. Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *BMC Infect Dis*. Nov 2010 11;10:324.
20. Kim J, Kim SE, Park BS, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al. Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Factor for Tuberculosis Meningitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):332-9.
21. Zhang XF<sup>1</sup>, Zhang XQ, Wu CC, Wu HW, Wei D. Application value of procalcitonin in patients with central nervous system infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Oct;21(17):3944-3949.
22. Torok ME, Nghia HD, Chau TT, Mai NT, Thwaites GE, Stepniewska K, Farrar JJ: Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 555-559.
23. Youssef FG, Afifi SA, Azab AM, Wasfy MM, Abdel-Aziz KM, Parker TM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55(4):275-8.

Received: 29.06.2020

Accepted for publication: 29.08.2020

Otrzymano: 29.06.2020 r.

Zaakceptowano do publikacji: 29.08.2020

### Address for correspondence:

#### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Paciorek  
 Klinika Chorób zakaźnych dla Dorosłych  
 Warszawski Uniwersytet Medyczny  
 ul. Wolska 37, 02-091 Warszawa  
 Tel.: + 48 505 075 853, fax + 48 22 33 55 210  
 mpaciorek@op.pl