

Meningitisek, encephalitisek és Lyme borreliosis

Prof. Dr. Komoly Sámuel

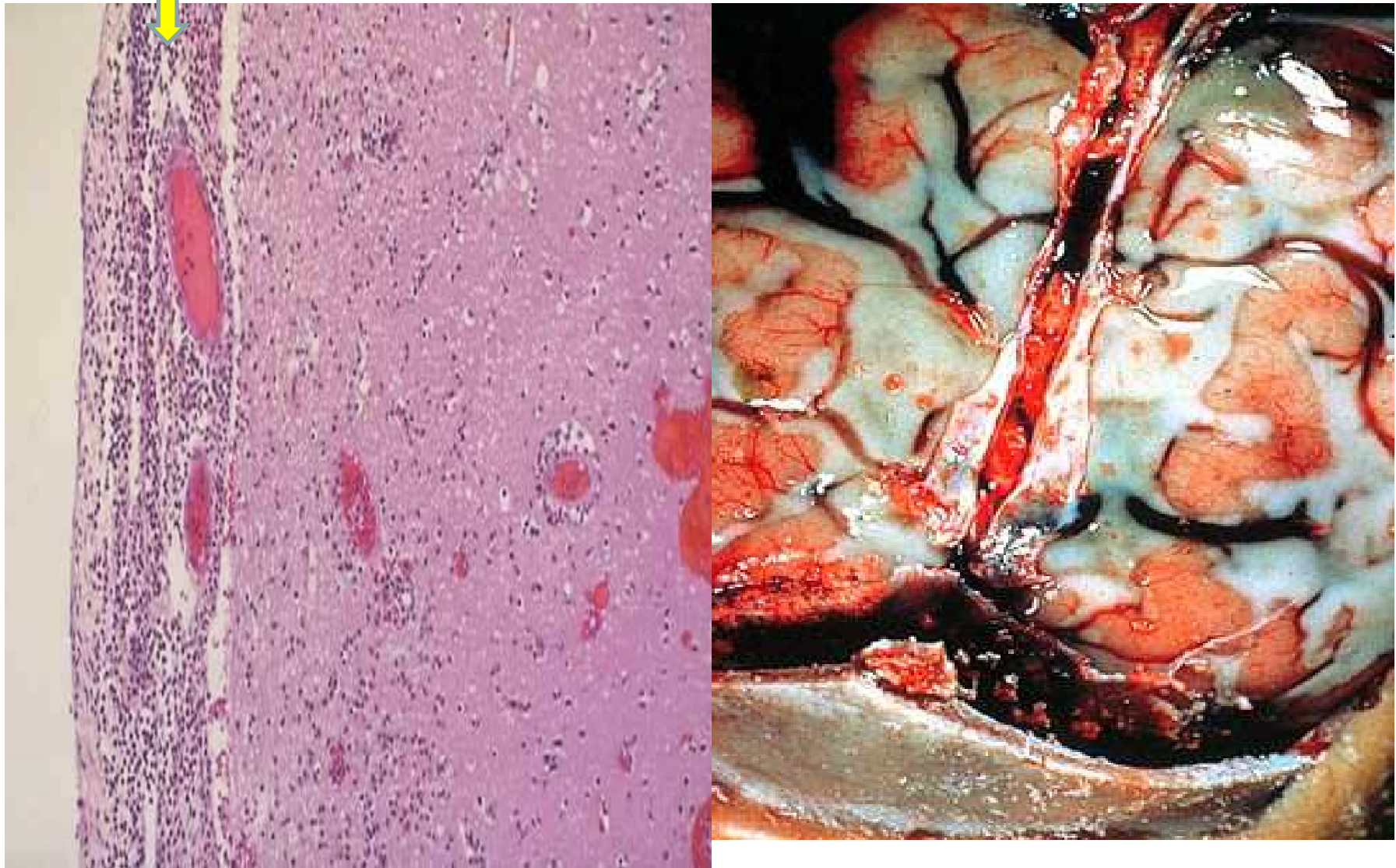
MTA doktora

PTE Neurológiai Klinika igazgatója

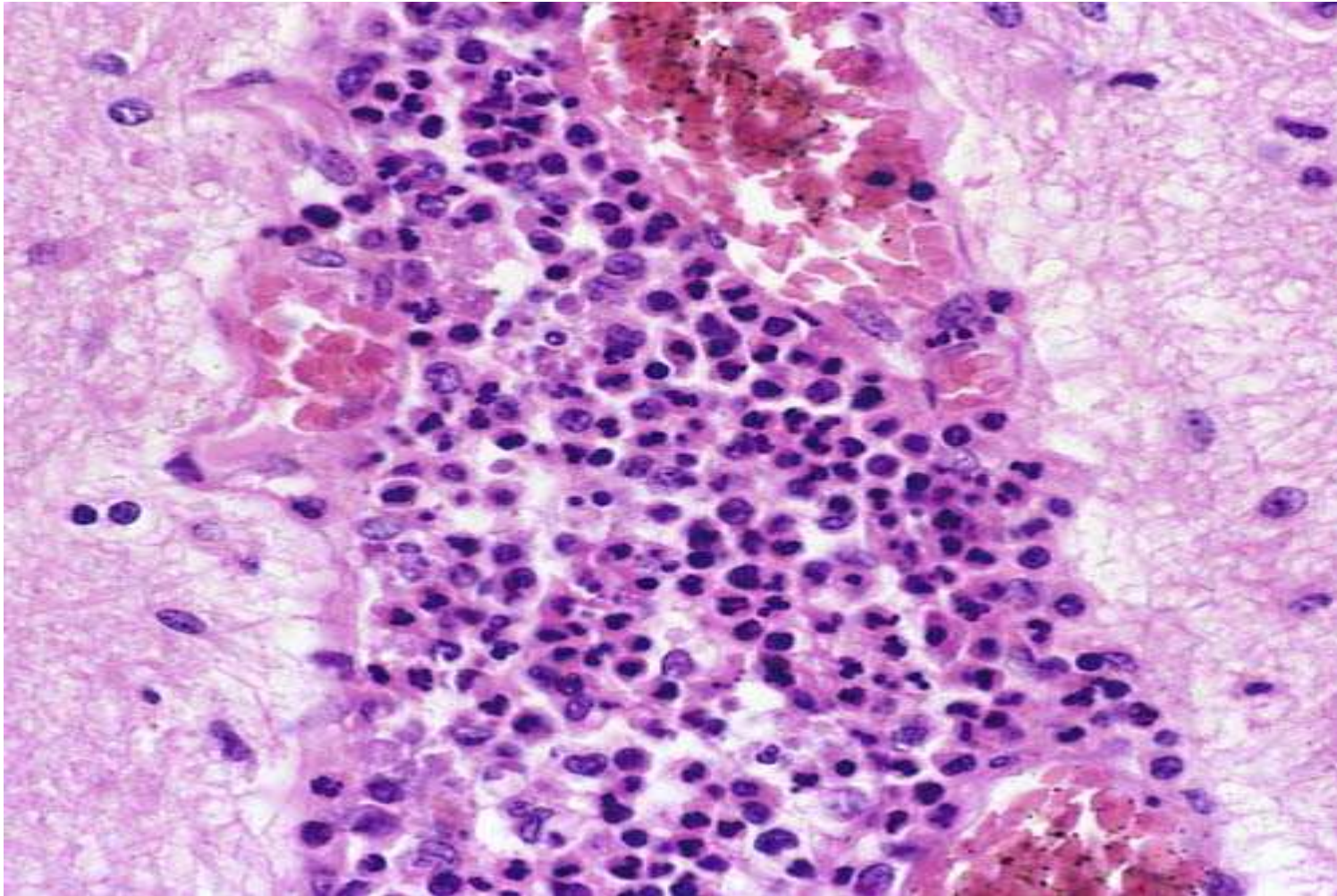
Meningitis

- az agyhártyák gyulladása (ami a liquorteret is involválja) sürgős (azonnali) diagnózist és kezelést igénylő betegség
- A késedelem akut bakteriális meningitis esetében a beteg halálához, vagy súlyos maradványtünetek kialakulásához vezet

Akut bakteriális (gennyes meningitis)
masszív granulocytás infiltráció (nyíl)



Gennyes meningitis granulocyták perivascularisan a cortexben



Akut bakteriális meningitis

- Az akut bakteriális meningitis klinikai tüneteinek kialakulásában a **kórokozó által kiváltott gyulladásoos reakció** játszik alapvető szerepet (gyulladáskeltő interleukinok, tumor necrosis faktor alpha, platelet activating factor stb)
- Következményes „vasculitis” (Isd. előző ábra), agyi vascularis autoreguláció károsodás, agyödéma, intracraniális nyomásfokozódás, agykérgi hypoxia

Akut bakteriális meningitis gyakorisága

- Incidencia 4-10/100 000
- 400-1000 (?)eset/Magyarország
- Haemophilus influenzae vakcináció bevezetése után 87%-al csökkent a meningitisek száma 2 hónap - 5 éves korosztályban (USA)
- Gyakoribb az első két évben és
- Öreg-korban (60 év felett)

Akut bakteriális meningitis : hajlamosító tényezők

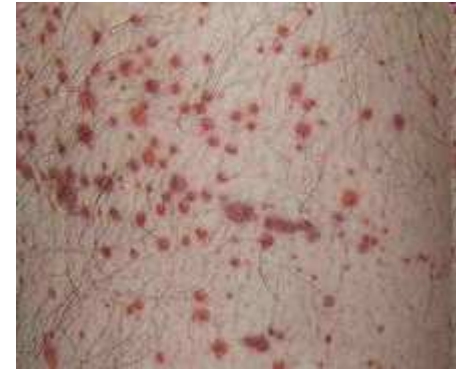
- Öregkor (60 év felett)
- Alkoholizmus, májcirrhosis, malnutríció (pl. hajléktalan alkoholisták)
- Krónikus vesebetegség
- HIV, egyéb immun-deficienciák
- Diabetes, malignus betegségek
- Fejsérülés (idegrendszeri műtét)

Akut bakteriális meningitis : hajlamosító tényezők

- Agykamra-drain, shunt
- Liquor-csorgás
- Zárt közösség (katonaság, kollégium –
Neisseria (menigococcus) meningitidis)
- Otitis media, sinusitis, mastoiditis
- Tüdőgyulladás (abcessus)

Akut bakteriális meningitis kialakulási dinamika

- 10-20% fulmiáns (24 óra alatt súlyos állapotba kerül, vagy meghal a beteg)
- 80-90% a tünetek 1-7 nap alatt alakulnak ki



Purpurák meningococcus meningitisben

- Waterhouse-Friderichsen syndrome (WFS)
or hemorrhagic adrenalitis

- Bőrvérzések megjelenése meningococcus fertőzésre utal, a beteget azonnal Penicillinnel vagy Rocephinnel el kell kezdeni kezelni, liquorlelet nélkül, még otthonában
- „Most halt meg egy 15 éves fiú a kórházunkban, reggel lett 40 fokos láza, délután hozták be, estére meg is halt. Szepszise volt, meningitis kialakulására nem is volt idő”

Otogén meningitis

(példa)

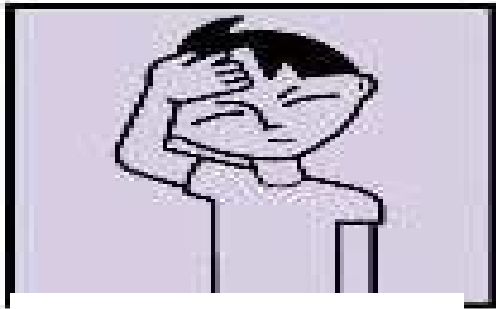
- 58 éves férfi **13 óra 55** perc kor keletkezett ambulans lelet szerint belgyógyászati statusa negatív volt, neurológus konziliárius (Dr. XY főorvos) **meningealis izgalmi jelet nem talált**, gégészeti konzílium **otitis mediát véleményezett**, ennek megfelelően a beteg a kórház Gégészeti Osztályára került felvételre, p. os Augmentin kezelést kezdtek
- A betegnek a lázlap tanúsága szerint az osztályon tartózkodása alatt **testhőmérséklete 37,3** Celsius fok, a decurus szerint esti vizitnél tudata tiszta, fejfájása csökkent
- Minden rendben (?)

Otogén meningitis

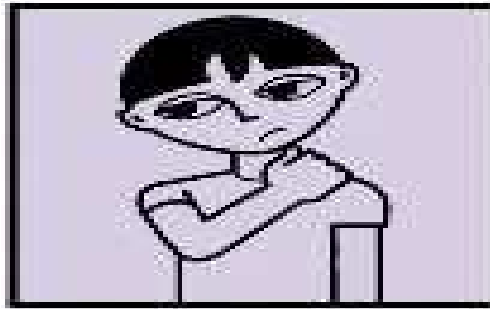
- Felvétele után a **15. órában**, hajnali 05 órakor jelenti a nővér a gégészet ügyeletesének, hogy a beteg zavartság, ekkor **sürgős psychiatriai(!)** majd neurológiai konzilium történik
- Ekkor a beteg statusában már **meningeális izgalmi jelek észlelhetőek**, ennek megfelelően elvégzett **liquorvizsgálat** emelkedett sejtszámot (**fvs 1860 M/l**, vvs 1200 M/l) emelkedett **összfehérjét 2.30 g/l**) talál, ami alapján meningitis gyanújával a betegeket az OMSZ-el a László Kórházba helyezik át (kivárva a szállítást, ahelyett hogy azonnal Rocefint kezelést kezdtek volna).

- A betegeket felvétele során illetve azt követően a tüneteinek megfelelő szakterületeken jártas **4 tapasztalt szakorvos vizsgálta és észlelte (!)**
- A beteg több mint négy hétig kómában volt és súlyos maradványtünetekkel élt túl....

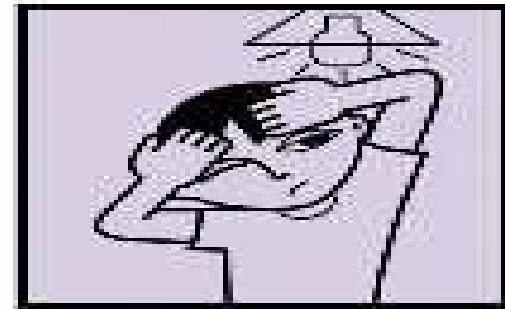
Meningitisre utaló tünetek



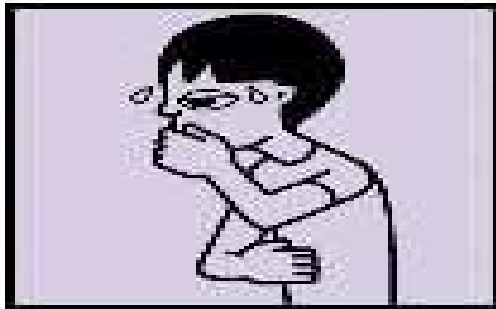
Fejfájás



Nyak"merevség"

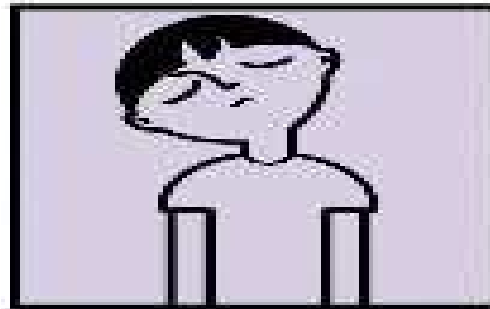


Fény „zavarja”



Hányinger,
hányás

Láz



Aluszékonyság,
zavartság

Láz



Bőrijelenségek
(bármelyik testrészen)

Láz

Akut bakteriális meningitis

- 85%-a a betegeknek előbb-utóbb lázas, fejfájásuk, tudatzavaruk alakul ki
- **Láz- és/vagy meningealis izgalmi jelek hiánya *nem zárja* ki a meningitist!!!** (Különösen idős betegek, illetve leromlott általános állapotú betegek esetében.)
- Gyakori tünet még a fotofóbia, hányás, hátfájás, izomfájdalmak, rossz közérzet.
- A beteg kb. 40%-ának generalizált epilepsziás rohama zajlik le

Klinikai kép („meningeális” szindróma)

- általános tünetek (elesettség, láz, hányinger, hányás)
- **meningeális izgalmi jelek (negatívitásuk nem zár ki meningitist)!**
- góctünetek kezdeti fázisban nem jellemzők (de lehet gyöki/agyideg érintettség előfordulhat)
- tudatállapot-változás (pl. delírium, vigilitási (hypnoid) tudatzavar)
- gyulladós liquor kép (leukocytás pleocytosis + emelkedett liquor öszfehérje)

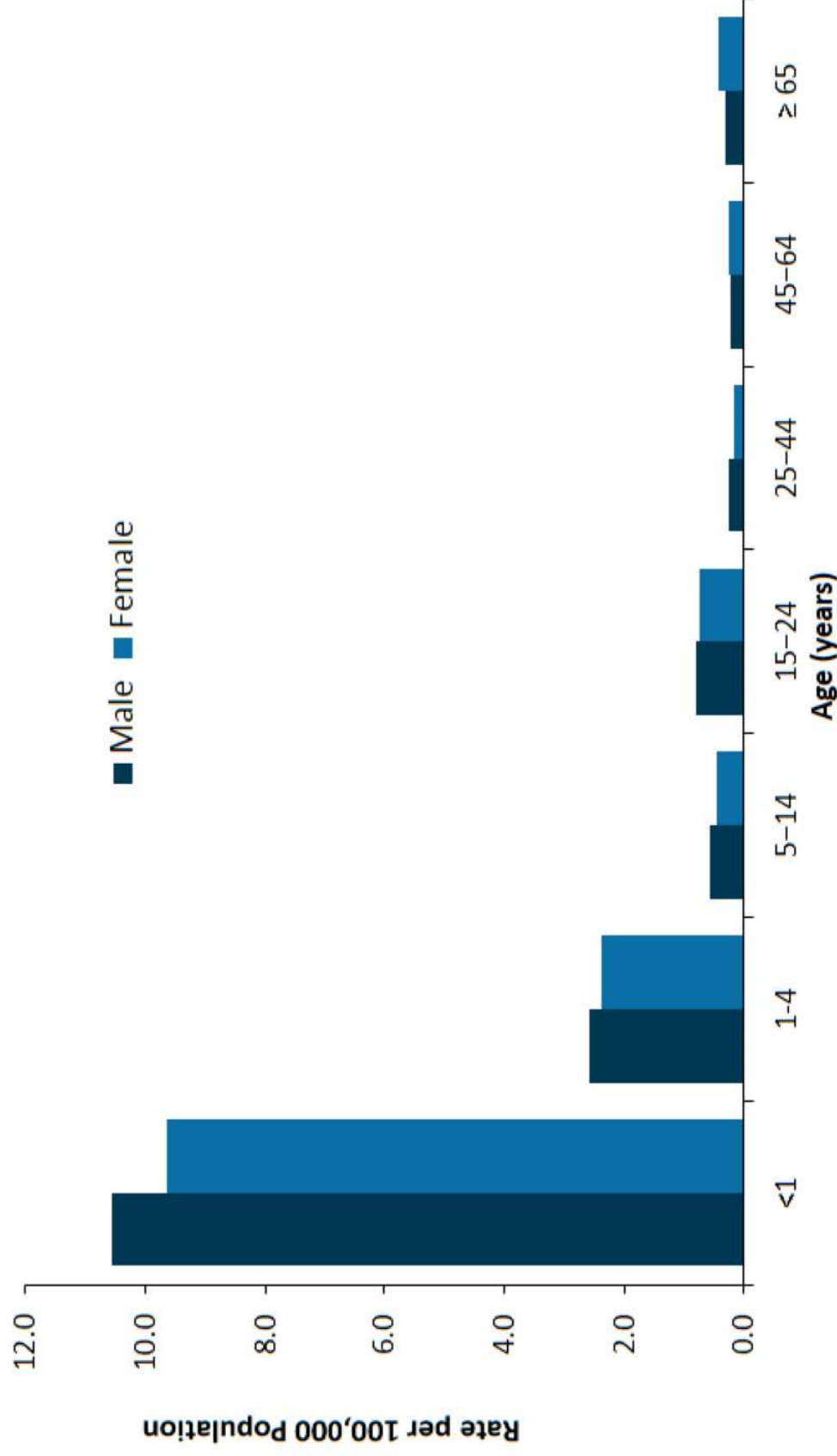
Akut bakteriális meningitis

- Agyidegtünetek kialakulhatnak az esetek 20 %-ában (III, IV, VI, VII)
- **Meningococcus meningitis** fertőzések 50 %-ában **bőrjelenségek** észlelhetőek, amik először pirosas makulák lehetnek, és később progrediálnak petechia és purpura formájába.
(Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae fertőzésben is kialakulhatnak bőrjelenségek)

Akut bakteriális meningitis diagnózis-terápia

- (azonnali) liquorvizsgálat !! – „betegágy mellett”: Pándy-reakció, sejtszám) + **gyorsteszt meningococcus fertőzés!** + mikrobiológia (tenyésztés, Gram festés)
- Azonnali széles spektrumú antibiotikus kezelés! (Rocefin 2x2 g), azután (ha szükséges) célzott antibiotikus kezelés, infektológus konziliárius irányítása mellett
- Immundeficiens állapotokban (vagy lehetőségük esetén) *Listeria monocytogenes* fertőzésre gondolni (Augmentinnel kiegészíteni a kezelést)
- When penicillin or cephalosporin resistance is possible (e.g. pneumococcal meningitis) then vancomycin (60 mg/kg/24 hourly) should be combined with a third-generation cephalosporin

Distribution of Meningococcus by Age, Europe, 2014



Jellegzetes liquor-eltérések különböző meningitis típusokban

	NORMAL értékek	BACTERIALIS	VIRALIS	GOMBA	TBC
Fehérvérsejt szám/uL)	0-5	>1000 (10 000)	100- 1000	100- 500	100- 50 0
% leukocyta	0-15	➤ 90	<50	<50	<50
% lymphocyt			>50	>80	
Cukor (mg/dL)	45-65	<40	45-65	30-45	30-45
Liquor/vércukor	0.6	<0.4	0.6	<0.4	<0.4
Protein (mg/dL)	20-45	>150 (lehet több száz)	50-100	100-500	100- 500 0

Adapted from: Segreti J, Harris A. Acute bacterial meningitis. Inf Dis Clin North Am 1996; 10: 797-809.

Meningitis serosa (Meningitis aseptica, savós agyhártyagyulladás) BNO10: G03.0

Meningitis serosa

(Meningitis aseptica, savós agyhártyagyulladás)

BNO10: G03.0

1. *Kórokozó:* Különféle enterovírusok (Coxsackie A és B vírus egyes szerotípusai, echovírus (A87.0), Enterovírus 71 (A85.0), a herpesvírus (B00.3), adenovírusok (A85.1), LCM vírus (A87.2), CMV (B25.8) stb. Az aetiologia sokszor ismeretlen marad. Meningitis serosa előfordulhat különböző fertőző betegségek (morbilli, influenza, parotitis epidemica) esetén. A kullancs-encephalitis, más arbovírus-fertőzések esetén és leptospirosisban a savós agyhártyagyulladás a betegség egyik tünete, sokszor egyetlen tünete is lehet. A szövödményes és tüneti előfordulást a megfelelő fejezetek ismertetik.

2. *Fertőzőforrás:* A beteg vagy a kórokozó-hordozó ember, kullancs-encephalitis és leptospirosis esetében a kórokozó-hordozó vagy beteg állat.

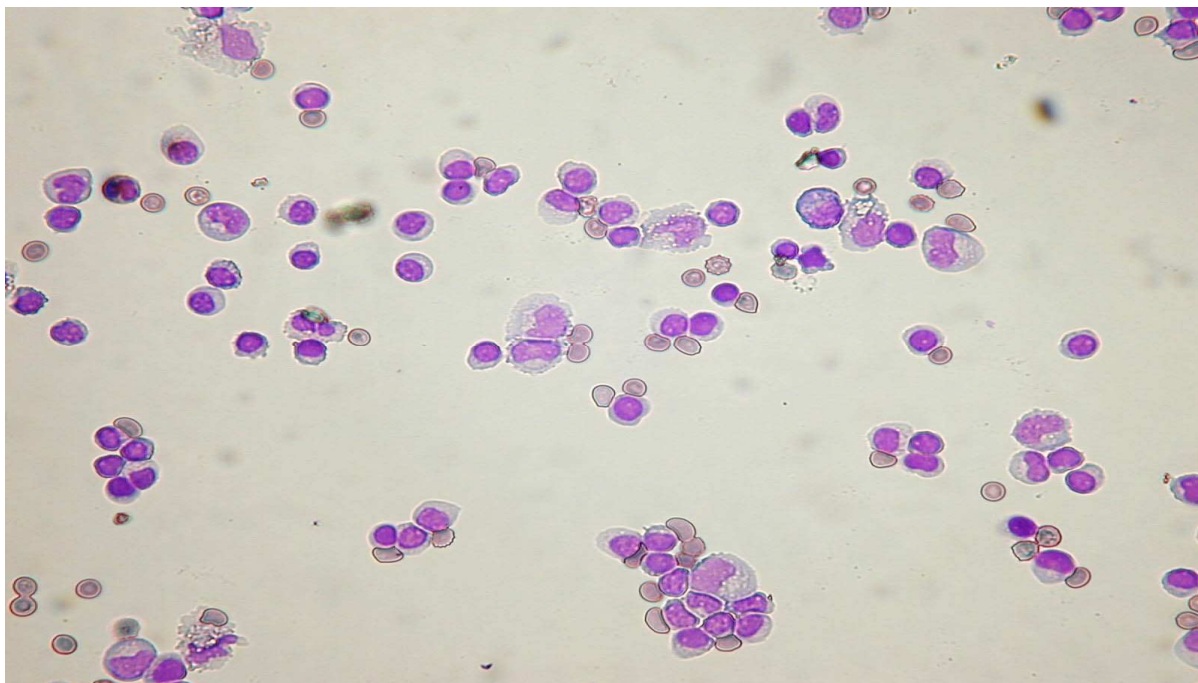
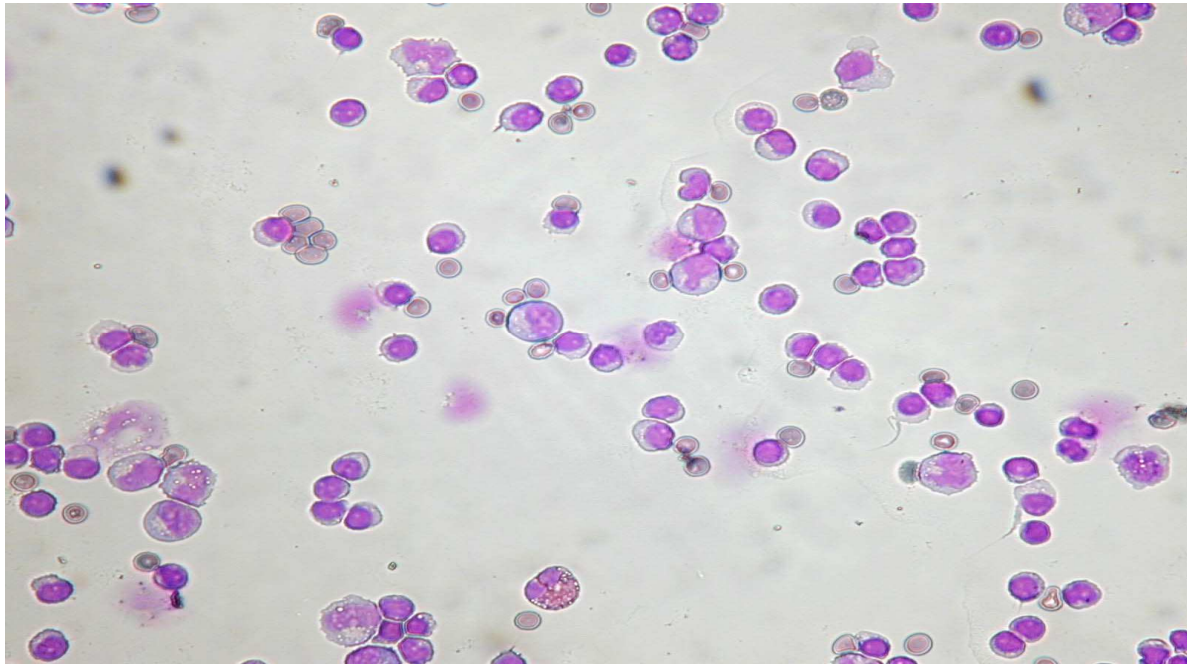
3. *Terjedési mód:* Cseppfertőzés, székletszóródás, közvetlen érintkezés, a kórokozótól függően. A zoonózisok esetében az ott ismertett fertőzési mechanizmussal.

4. *Lappangási idő:* A kórokozótól függően 2–9 nap, esetleg több is.

Meningitis serosa (Meningitis aseptica)

„savós agyhártyagyulladás”:

- virális eredet valószínű, jellemzően spontán gyógyul
- Jellemző klinikai tünetei fejfájás, hőemelkedés-láz
- Tarkókööttség (nem mindig)



Jellegzetes
liquorcytológiai
kép
(lymphocyták)
serosus (viralis)
meningitisben
(Pál Endre
felvétele)

Jellegzetes liquor-eltérések különböző meningitis típusokban

	NORMAL értékek	BACTERIALIS	VIRALIS	GOMBA	TBC
Fehérvérsejt szám/uL)	0-5	>1000 (10 000)	100- 1000	100- 500	100- 50 0
% leukocyta	0-15	➤ 90	<50	<50	<50
% lymphocyt			>50	>80	
Cukor (mg/dL)	45-65	<40	45-65	30-45	30-45
Liquor/vércukor	0.6	<0.4	0.6	<0.4	<0.4
Protein (mg/dL)	20-45	>150 (lehet több száz)	50-100	100-500	100- 500 0

Adapted from: Segreti J, Harris A. Acute bacterial meningitis. Inf Dis Clin North Am 1996; 10: 797-809.

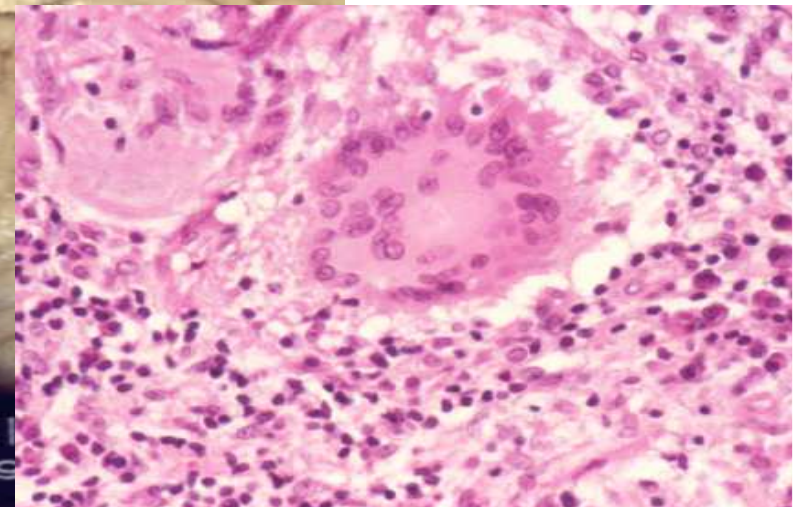
Meningitis (basilaris) tuberculosa

- Lassan progrediáló tünetek, meningealis jelek hiányozhatnak, szemmozgató agyideg érintettség kialakulhat
- Tudatzavar léphet fel
- Cryptococcus meningitis hasonló dinamikával zajolhat
- HIV fertőzöttekben, vagy egyéb eredetű immun-defficienciákban kell elsősorban ezekre a kórokozókra gondolni

Quantiferon teszt

- A latens tuberkulózis kimutatásának legújabb lehetősége a nemrégiben megjelent ún. IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) tesztek alkalmazása.
- Ezen tesztekkel Mycobacterium tuberculosis antigénnel soecifikusan stimulált lymphocyták gamma-interferon termelésének mennyiségi meghatározását végzik vérmintából.
- Ilyen vizsgálat pl. Magyarországon a Quantiferon teszt. A pozitív teszt eredmény felveti a latens tuberkulózis gyanúját, azonban a teszt eredményét mindig az egyéb vizsgálati eredmények összevetésével (röntgenkép, tenyésztési eredmények stb.) kell értékelnie a klinikusnak.

Meningitis (basilaris) tuberculosa



Jellegzetes liquor-eltérések különböző meningitis típusokban

	NORMAL értékek	BACTERIALIS	VIRALIS	GOMBA	TBC
Fehérvérsejt szám/uL)	0-5	>1000 (10 000)	100- 1000	100- 500	100 - 500
% leukocyta	0-15	➤ 90	<50	<50	<50
% lymphocyt			>50	>80	
Cukor (mg/dL)	45-65	<40	45-65	30-45	30-45
Liquor/vércukor	0.6	<0.4	0.6	<0.4	<0.4
Protein (mg/dL)	20-45	>150 (lehet több száz)	50-100	100-500	100 - 5000

Adapted from: Segreti J, Harris A. Acute bacterial meningitis. Inf Dis Clin North Am 1996; 10: 797-809.

Herpes simplex (HSV1) encephalitis

- Incidencia 1/250000-500000 lakos (10-15 eset évente Magyarországon)
- A kezeletlen betegek mortalitása ~70%
- amit „azonnali” acyclovir kezeléssel ~20%-ra lehet csökkenteni
- (de a túlélők 50%-a több-kevesebb neurológiai deficittel gyógyul).
- Gyakoribb a 20 éves életkor előtt, és az 50. életév után

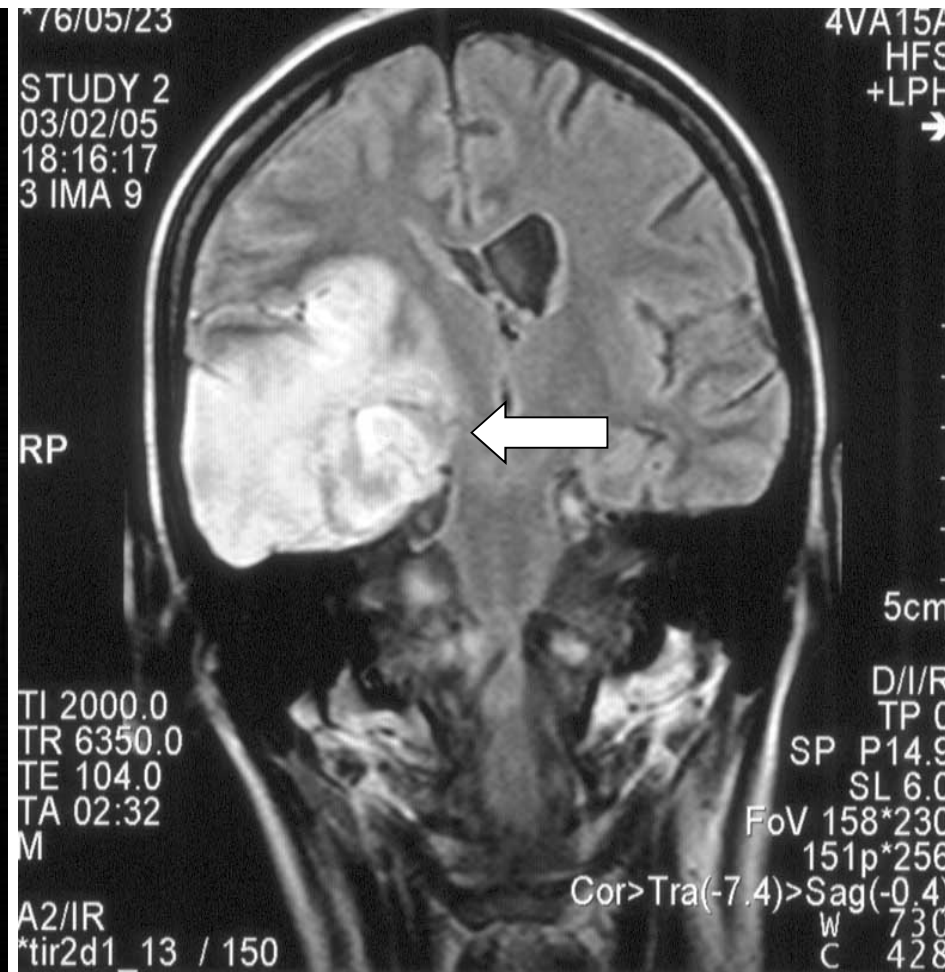
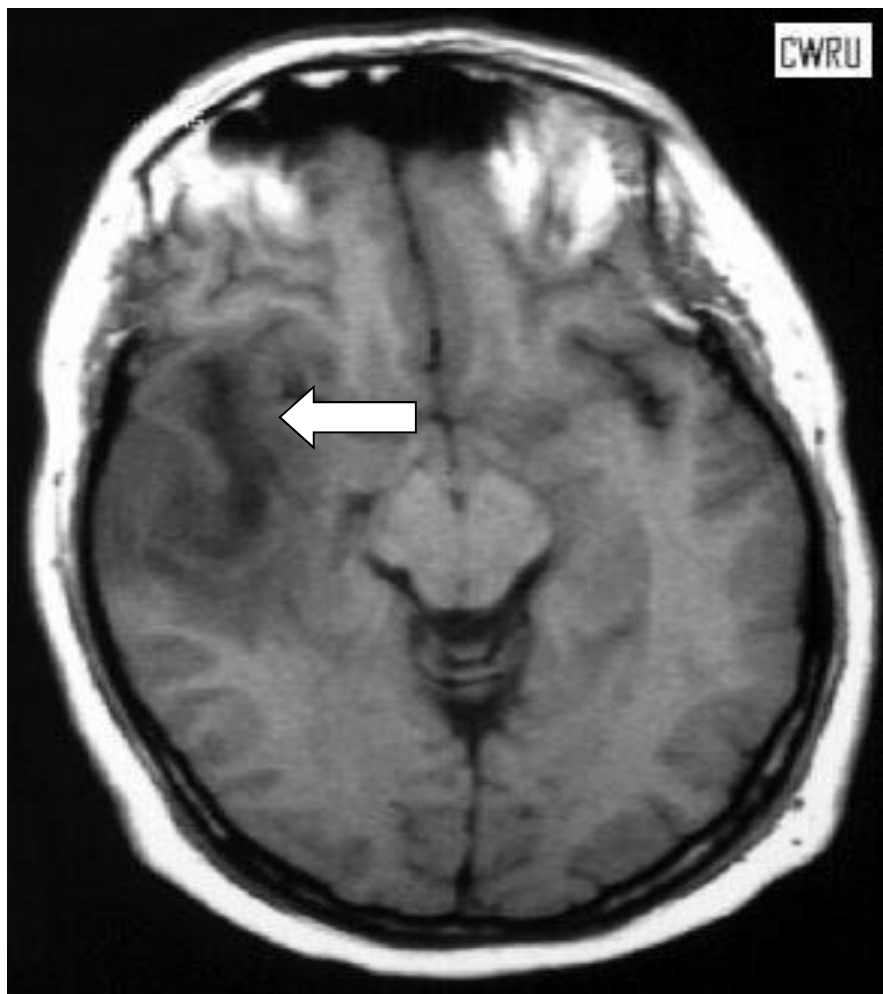
Herpes simplex encephalitis: klinikai tünetek

- **Láz (90%), fejfájás (81%), megváltozott viselkedés-zavartság (71%), epilepsziás roham (67%),** aphasia egyéb góc tünet (33%).
- Másik felmérés szerint: **tudatzavar-zavartság (97%), láz (92%), beszédzavar (76%), epilepsziás roham (38%), hemiparesis (38%),**

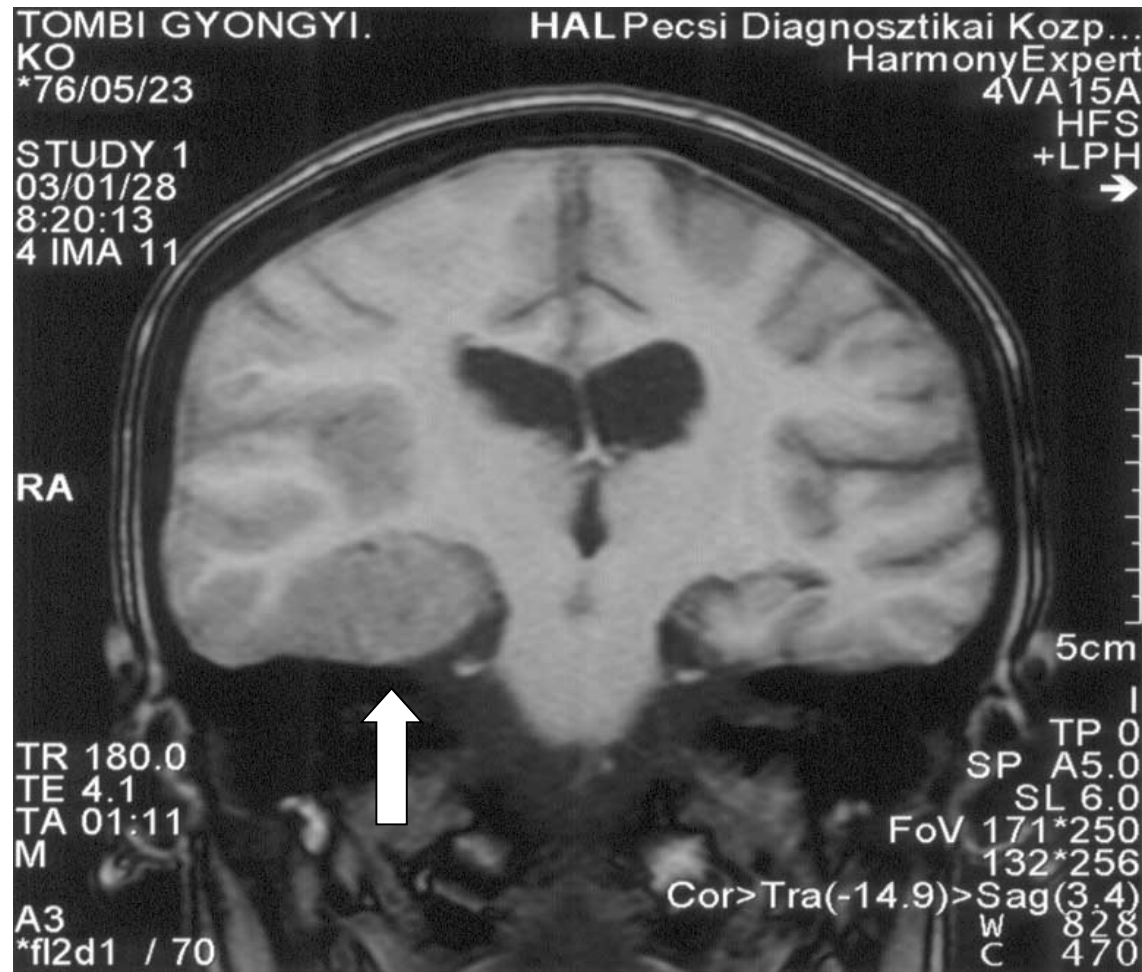
Herpes simplex encephalitis: diagnózis

- **MRI!** (akutan negatív 1-3 nap múlva: temporális lebenyben (mediobasalis) lézió)
- Liquorvizsgálat: 10-500 mononuclearis sejt, vvt-k is jelen lehetnek, sejtszám liquor összfehérje ~100mg/dl – liquoreltérés nem kötelező kritérium
- Liquor-cukor szint normális vagy esetleg enyhén csökkent
- **PCR** kiváltotta az agybiopsziát, szenzitivitása 94-98%, specifitása 98-100%.
- Már az első 24 órában pozitív (lehet) és pozitív marad terápia során

Herpes simplex encephalitis MRI képe (nyilak) (2 beteg)



Herpes simplex encephalitis MRI képe:
Mediobasalis (limbicus) struktúrák
érintettsége jellegzetes (nyíl)



Kullancs encephalitis klinikai tünetei (656 beteg analízise alapján)

Brain (1999) 122, 2067-2078

- Bifázisos lefolyás betegek 74%-ában (7-14 nap inkubáció után „influenzaszerű” panaszok lázzal, fejfájással, rossz közérzettel, myalgiával, ezután kb. 1 hét láztalan periódus után újra láz jelentkezik és megjelennek az idegrendszeri tünetek).
- Meningitis 49%.
- Meningoencephalitis 41%.
- Meningoencephalomyelitis 10% (perifériás bénulás - izomatrófia).
- **Mortalitás 1,2%**
- Kullancscsípést észlelt: 68%, az átlagos inkubációs idő 7 nap volt.
- MRI eltérés 18%.
- Magyarországon az elmúlt évben 55 esetet jelentettek.

Lyme betegség (Lyme borreliosis) neurológiai aspektusai

Lyme betegség (Lyme borreliosis)

1975: Lyme városában, Connecticut államban kullancscsípés után halmozottan jelentkező arthritisekre figyelnek fel

1982: Dr. Burgdorfer izolálja a kórokozót: *Borrelia burgdorferi*

Incidencia és prevalencia

USA-ban kötelezően bejelentendő betegség

- 1991-ben 9470 eset
- 2002-ben 23763 eset

Incidencia és prevalencia (Franciaország)

- 9.4/100,000 inhabitants (90% consisted of erythema migrans). *Epidemiol Infect.* 2005
- Magyarországra kivetítve évi ~ 1000 eset

Lyme betegség (Lyme borreliosis)

Klinikai tünetek:

„It successive involves the skin, the nervous system, the heart and articular structures, than burns out.”

(Adams, Victor, Ropper, Principles of Neurology, Sixth Ed., 1997.

**„Egymás után érinti a bőrt,
az idegrendszert,
a szívet,
az ízületeket,
majd kiég”**

Erythema chronicum migrans

Az esetek 60-80%-ban jelenik meg, 30 napon belül a kullancs csípés után

ha nem kezelik: az esetek mintegy 16%-ban meningoradiculitis (Bannwarth syndrome) 8%-ban: cardialis tünetek (myocarditis, endocarditis, atrioventricularis block) 60%-ban arthritis (synovitis)

Erythema chronicum migrans (~80%-ban)



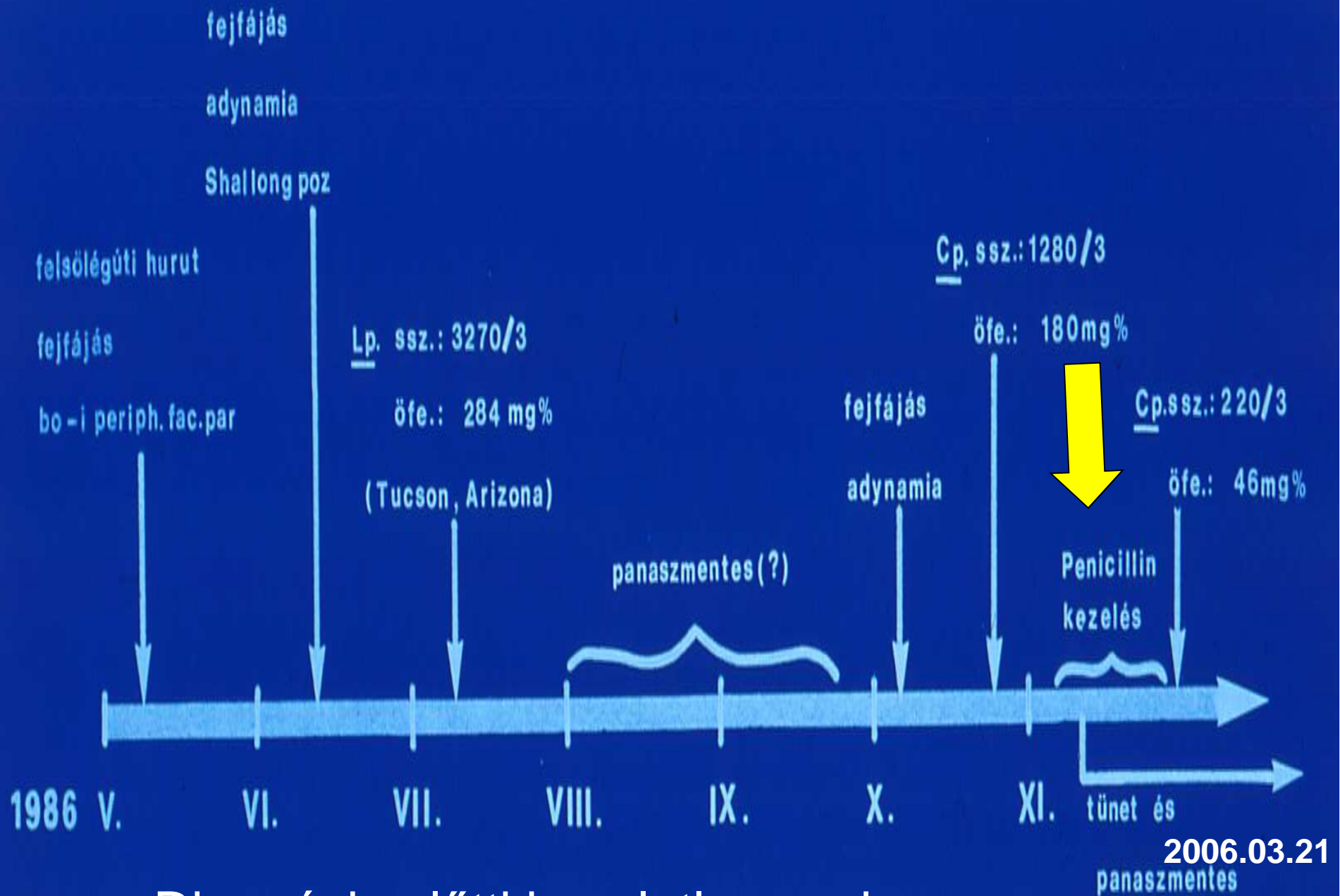
A beteg a kullancs-csípésését nem mindig veszi észre

Erythema chronicum migrans gyűrű alakú terjedése



Kiterjedt erythema chronicum migrans





Diagnózis előtti kezeletlen szakasz

Lyme betegség (Lyme borreliosis)

Kezelés: „Klasszikus formája”

Erythema chronicum migrans: p. os
doxycyclin: 2x100 mg , 14 napig

Meningoradiculitis: penicillin, 20 millió
egység naponta 10-14 napig, ceftriaxon
2g/nap, 10-14 napig

Manapság: Rocephin (2x2 g.) 14 napig

L.I. 37 ♂

Borrelia antibody titer 1 : 256 Serum

1 : 64 CSF

Liquor változása penicillin kezelés mellett (1986)

1986	Sejtszám és összfeh	IgG Synt.	Alb.quotient
10.10.86.	2560/3 324mg/dl	48,2	48,8
20.10.86.	420/3 126mg/dl	38,8	84
03.02.87.	18/3 60mg/dl	4,5	180
			vér-liquor gát zavar is megszűnt

Lyme meningitisben szenvedőnek nincs láza!

Medscape® www.medscape.com

Lyme Meningitis

	<u>Lyme</u>	<u>Viral</u>
CSF WBC	80	301
CSF glucose	54	63
Temperature	36.9	38.6
HA duration days (median)	12	2
Exposure to woods	100%	20%
Papilledema	3	0
Cranial neuropathy	42%	0%
Erythema migrans	58%	0%

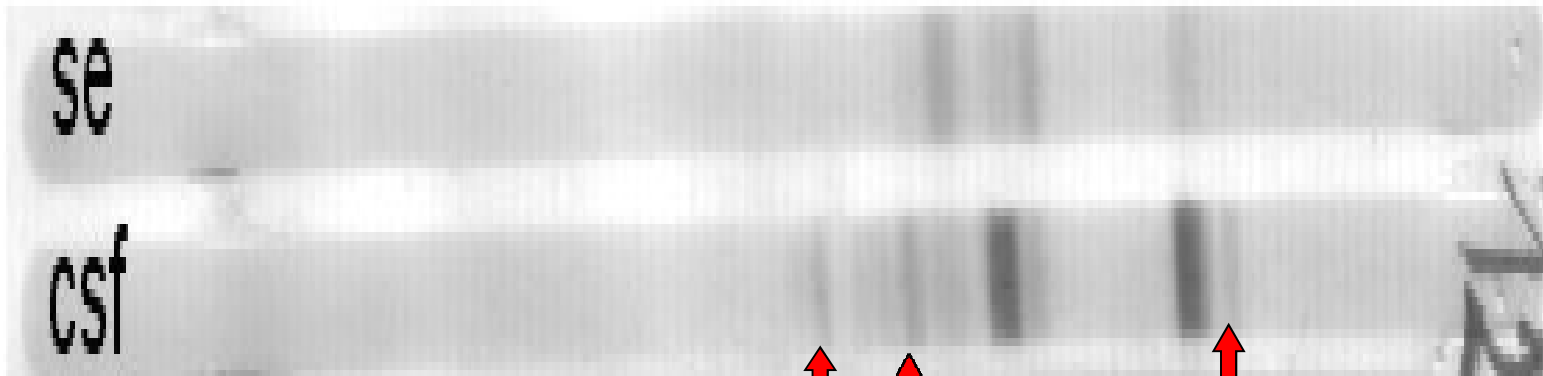
Data from: Eppes SC, et al. Pediatrics. 1999;103:957-960.

Lyme betegség – diagnózis

(USA-, Németország- gyakorlatában követett ajánlás)

„két-lépéses procedúra”

1. ELISA, ha ez negatív
2. Immunoblot (intrathecalis ellenanyagtermelés kimutatása)



Intrathecalisan termelt borrelia ellenanyag (nyilak) jelenléte a neuroborreliosis fennállását támogatja. Hiányában a neuroborreliosis fennállása nagyon kevésé valószínű. Lakos A, Ferenczi E, Komoly S, Granstrom M. Int Immunol. 2005 Dec;17(12):1631-7

Krónikus „Lyme betegség” (?)

- RESULTS: After a planned interim analysis, the data and safety monitoring board recommended that the studies be discontinued because data **from the first 107 patients** indicated that it was highly unlikely that a significant difference in treatment efficacy between the groups would be observed with the planned full enrollment of 260 patients.
- CONCLUSIONS: There is considerable impairment of health-related quality of life among patients with persistent symptoms despite previous antibiotic treatment for acute Lyme disease. *However, in these two trials, treatment with intravenous and oral antibiotics for 90 days did **not** improve symptoms more than placebo. (N Engl J Med 2001:345:85-92)*

Post-Lyme Arthritis

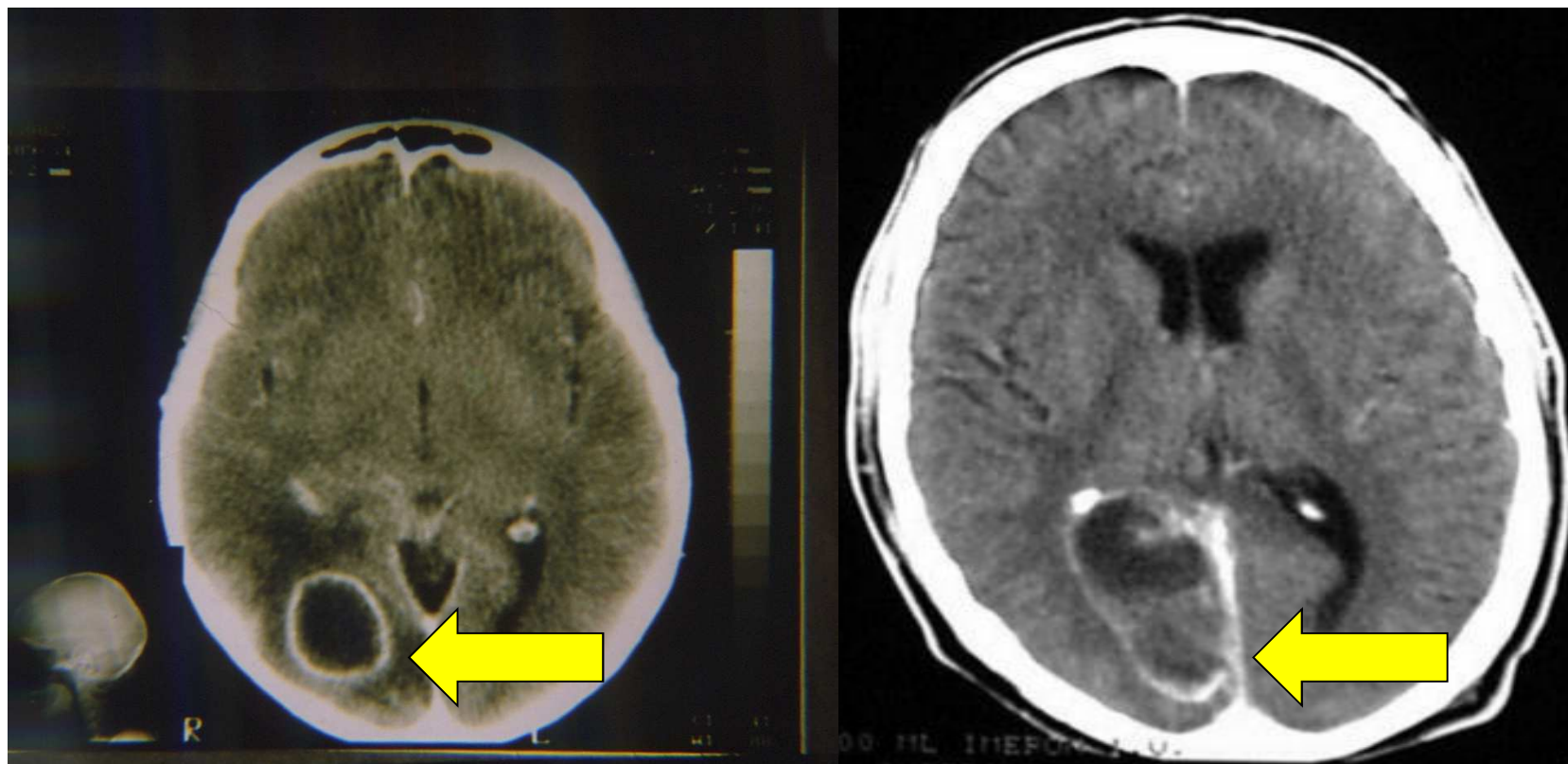
- Post-Lyme Arthritis: More than Lyme?
- Persistent joint symptoms may represent a new-onset autoimmune disease
 - Arvikar SL et al Arthritis Rheumatol. 2016 Sep

Összefoglalás (Lyme betegség)

- Idegrendszeri érintettség **ritka**
- Therápia:
 - ECM: Doxycyclin
 - Meningoradiculitis: 10-14 napig 2x2 g.
Rocefin
- **Poszt borreliosis szindróma létezik, de antibiotikus kezeléssel nem javítható (evidencia szint: I, Ajánlás: A)**
-kezeljük a beteg (somatisalt) depresszióját (Komoly S)

Agytályog (BIOPSZIA!)

- Különösen ha nincs primer malignoma
- Nem mindig derül ki a inf. forrása!!



Ismeretlen eredet

endocarditis

Összefoglalás

- Az akut bakteriális meningitis felismerése (klinikai tünetek+liquorlelet) és azonnali kezelésének megkezdése minden orvostól megkövetelendő feladat!
- Herpes simplex encephalitis **gyanúja** esetén is haladéktalanul elkezdendő acyclovir kezelés !
- Borrelia burgdorferi fertőzés okozta Lyme borreliosis (neuroborreliosis) ritka, antibiotikummal meggyógyítható betegség
- Agytályog gyanúja esetén agybiopszia végzendő!