

# Neuroinfekce

MUDr. Martina Pýchová, Ph.D.

MUDr. Lenka Vojtilová, Ph.D.

**Klinika infekčních chorob, FN Brno**

# Podle místa postižení

- meningitidy
  - encefalitidy
  - myelitidy
- 
- meningoencefalitidy (ME)
  - meningoencefalomyelitidy
  - meningomyeloradikuloneuritidy

# Podle místa postižení

## ■ ložiskové procesy

- absces mozku
- epidurální absces, subdurální empyém
- septická tromboflebitida žil a splavů
- epidurální a subdurální abscesy v páteřním kanálu



# Podle typu zánětu

- hnisavý (purulentní)
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- nehnisavý (serózní, aseptický)

# Podle původce

## ■ hnisavý (purulentní)

- bakterie - meningokoky, pneumokoky, G- tyčinky, mykobakterie, ...
- houby – *Cryptococcus neoformans*, kandidy, aspergily
- paraziti – améby (*Naegleria fowleri*)

## ■ nehnisavý (serózní, aseptický)

- bakterie - borrelie, leptospiry, treponemy
- viry – herpetické, enteroviry, parotitida, vzteklna, ...
- paraziti – *Toxoplasma gondii*

# Patogeneze průniku mikrobů

- podél nervových vláken
  - virus vztekliny, HSV, VZV, *Naegleria fowleri*
- přímá invaze
  - poranění, vývojová vada, hnisavá afekce
- hematogenní rozsev
  - překonání HE bariéry

# Klinické příznaky neuroinfekcí

- cefalea, febrilie, nausea, zvracení, vertigo
- prohlubující se kvantitativní či kvalitativní porucha vědomí  
(agitovanost, halucinace, zmatenost, somnolence až kóma)
- meningeální příznaky
- ložisková neurologická symptomatologie
- první manifestace epiparoxysmus typu GM

# Stavy připomínající neuroinfekce

- toxoinfekční encefalopatie
  - dysfunkce CNS provázející infekční onemocnění
  - edém mozku – toxiny, cytokiny, porucha cirkulace
  - kvalitativní/kvantitativní poruchy vědomí
  - normální nálezy v mozkomíšním moku
  - u sepse, tyfu
- subarachnoideální krvácení
  - anamnéza, spektrofotometrie, CT, CT angio
- insolace



# Meningeální příznaky

## ■ Horní

- **Opozice šíje** (nemožnost anteflexe hlavy - pacient nepřiloží hlavu na sternum)
- **Spine sign** (pacient není schopen dotknout se čelem kolen)
- **Amosův příznak** (nemocný se podpírá v sedě rukou, opření těla na 3 končetinách)
- **Brudzinského příznak** (vleže při pasivní flexi hlavy pacient flektuje dolní končetiny v kolenou)

# Meningeální příznaky

## ■ Dolní

- **Lasageův** (omezení ventrální flexe u natažených končetin)
- **Kernigův** (u pacienta v lehu na zádech se při flexi v kyčelních kloubech pokoušíme o extenzi bérce)

# Lumbální punkce

- Premedikace dle situace (úprava koagulace, sedace pacienta)
- atraumatická / traumatická jehla
- odběr cca 2-3 ml ( dle množství potřebných vyšetření) likvoru do více zkumavek
- vyšetření likvoru:
  - cytologie
  - biochemie, HL bariéra
  - kultivace, mikroskopické vyš.
  - sérologické vyšetření, ITS
  - PCR, univerzální detekce mikrobiálních patogenů
  - flowcytometrie, cytologické vyšetření
  - mykotické antigeny
  - limbické encefalitidy
  - spektrofotometrie

# Kontraindikace LP

- infekce kůže nebo podkoží
  - zvýšený intrakraniální tlak
  - těžká porucha hemokoagulace
  - těžké deformity bederní páteře
- 
- riziko vzniku okcipitálního konu

# Likvorové nálezy

Tab. D.12.1.-1. Nálezy v mozkomíšním moku

	Vzhled	Buňky	Bílkoviny	Glukóza	Laktát	Chloridy
Normální nález	čirý, bezbarvý	do 5/mm <sup>3</sup> , lymfocyty	0,2–0,4 g/l	2,2–4,2 mmol/l <sup>c</sup>	1,1–2,2 mmol/l	116–130 mmol/l
aseptická meningoencefalitida	čirý až zamžený	desítky až stovky, lymfocyty <sup>a</sup>	mírně zvýšené	normální	normální	normální
hnisavá meningitida	kalný až hnisavý	tisíce, desetitisíce, PMN	výrazně zvýšené <sup>b</sup>	snížená	zvýšený	normální
TBC meningitida	čirý až zkalený	desítky až stovky, lymfocyty > PMN	výrazně zvýšené <sup>b</sup>	snížená nebo normální	zvýšený nebo normální	snížené nebo normální
absces v mozku, spondylodiscitida <sup>d</sup>	čirý až zamžený	desítky až stovky, PMN a lymfocyty	zvýšené	normální nebo snížená	normální nebo zvýšený	normální
subarachnoidální krvácení	růžový až krvavý	erytrocyty	zvýšené	normální	normální	normální
syndrom Guillaina-Barrého	čirý	normální nález	výrazně zvýšené <sup>b</sup>	normální	normální	normální



# Purulentní meningitidy

# Definice

- Bakteriální meningitida = hnisavý zánět mozkových plen
- Likvorologický nálezn
  - Makroskopicky mok zkalený až hnisavý
  - Mikroskopicky většinou tisíce polynukleárů, zvýšená CB, snížená glukosa, zvýšený laktát
- Stále jedno z nejzávažnějších infekčních onemocnění s vysokou smrtností!

# Etiologie

- Liší se dle závislosti na věku
  - **0-2m** : *Streptococcus agalactiae*, *E.coli*, *Listeria monocytogenes*
  - **3m-5let**: *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*
  - **5-60let ( imukompetentní)**: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, streptokoky, *S. aureus*
  - **Více než 60let**: *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*
  - **Imunokompromitovaní**: *Cryptococcus neoformans*, Gramm negativní tyčky ( pseudomonády, escherichie, klebsielly...)



# Dělení bakteriálních meningitid

## 1. Dle způsobu vzniku

- *Primární* – hematogenní cestou → primárním projevem je ME
- *Sekundární* → komplikace jiného hnisavého onemocnění
  - per continuitatem ( infekce v blízkosti CNS – mesotitida, sinusitida, osteomyelitida obratle)
  - hematogenně z ložiska mimo CNS
  - Vrozená či získaná extra-intradurální komunikace ( trauma, píštěl, shunt, likvorea)

## 2. Podle časového průběhu

- Perakutně probíhající ( manifestace poruchy vědomí během několika hodin)
- Akutní
- Subakutní
- Chronické ( vzácně, TBC etiologie)
- Recidivující – v důsledku přetrvávající příčiny( likvorea, infikovaný shunt, chronická osteomyelitida obratle...)

# Diagnostika

- Klinický průběh a anamnéza ( zánět středouší v předchorobí, bolavý zub, zavedený ventrikuloperitoneální shunt atd.)
- Objektivní nález
- Laboratorní vyšetření
  - v séru ↑ leu, ↑ CRP, případně prokalcitonin ( marker sepse)
  - Odběr hemokultur !!!!( vždy před zahájením atb terapie)
  - vyšetření likvoru
    - Cytologické a biochemické vyšetření
    - Mikrobiologické vyšetření – mikroskopie+kultivace !!!!, latex, PCR diagnostika
- Rentgenologické vyšetření – CT či MR mozku v případě potřeby odhalení případného zdroje infekce ( sinusitida, mastoiditida) či komplikací ( edém, absces)

# Terapie

## 1. *Kauzální*

- i.v. baktericidní ATB ve vysokých dávkách
  - **Cefalosporiny 3.generace + ampicilin** ( u pacientů starších 50let či imunokompromitovaných – riziko listeriové etiologie)
  - Další atb s průnikem do CNS – G-PNC, Cefalosporiny IV.gen., CHLMF, meropenem, cotrimoxazol ( spíše záložní ATB nebo specifická indikace)

## 2. *Symptomatická*

- Antiedematozní terapie
- Analgosedace
- Terapie křečí
- Oxygenoterapie, UPV, rehydratace, výživa, .....

# Komplikace a následky

- **Porucha sluchu**
- Vznik **abscesu**, subdurální efuze (kolekce sterilní tekutiny v důsledku intermening. adhezí, častěji děti)
- **Cévní komplikace** ( krvácení, trombózy žilních splavů, okluze mozkových tepen)
- **Pozánětlivá epilepsie**
- **Poruchy iontové a vodní homeostázy** ( Sy nepřiměřené sekrece antidiuretického horm. SIADH, cereberální sy vodních ztrát CSWS)
- **Postižení periferního nervového systému** ( parézy hlavových nervů, parézy končetin, difusní periferní polyneuropatie)
- **Hydrocefalus**
  - Obstrukční x hypersekreční
  - Klinicky rychlá progresse poruchy vědomí

# Meningokoková meningitida

- IMO (invazivní meningokokové onem.)
  - meningitida – chřipkové a mening. příznaky, křeče, ložiskové příznaky, porucha vědomí
  - sepse – hypotenze, krvácivé projevy, MODS
  - smíšená forma – nejčastější
- předškolní děti, adolescenti
- Dg. - klinické podezření
- okamžitá terapeutická triáda:
  - 1. stabilizace oběhu
  - 2. oxygenace
  - 3. podání ATB (odběr hemokultur, cefotaxim 3g)

# Meningokoková meningitida

- likvor - mikroskopie, kultivace, PCR
- hemokultury, kultivace z míst krvácení
- laryngeální výtěr - kultivace
- terapie – cefotaxim, G-PNC, CHMF 7-10 dnů
- komplexní léčba MODS
- komplikace – amputace, postižení hlavových nervů, hluchota, hydrocefalus
- kontakty - ATB profylaxe – V-PNC
- prevence – tetravalentní vakcína (ACYW135) + proti skupině B (od r.2014)















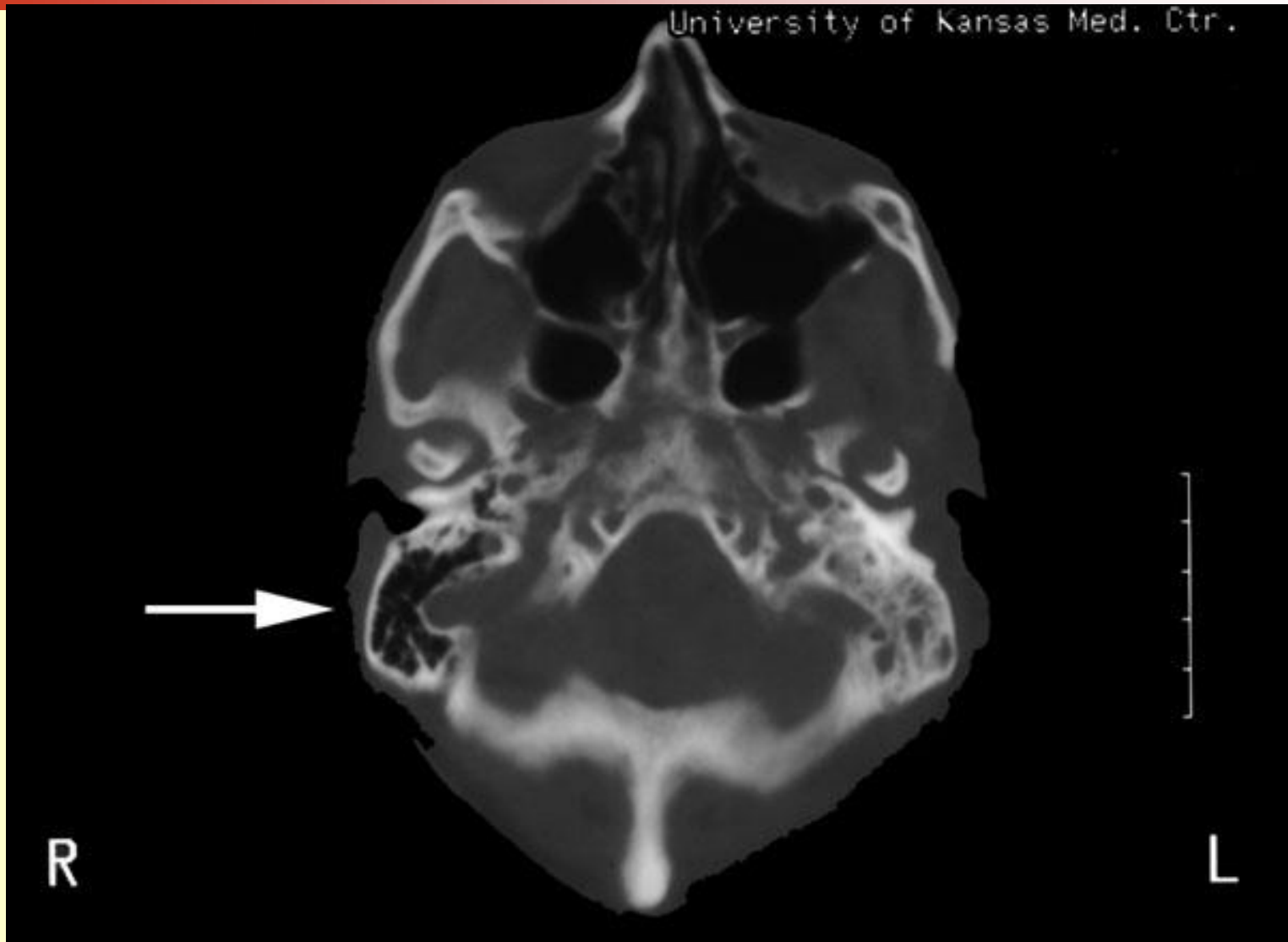






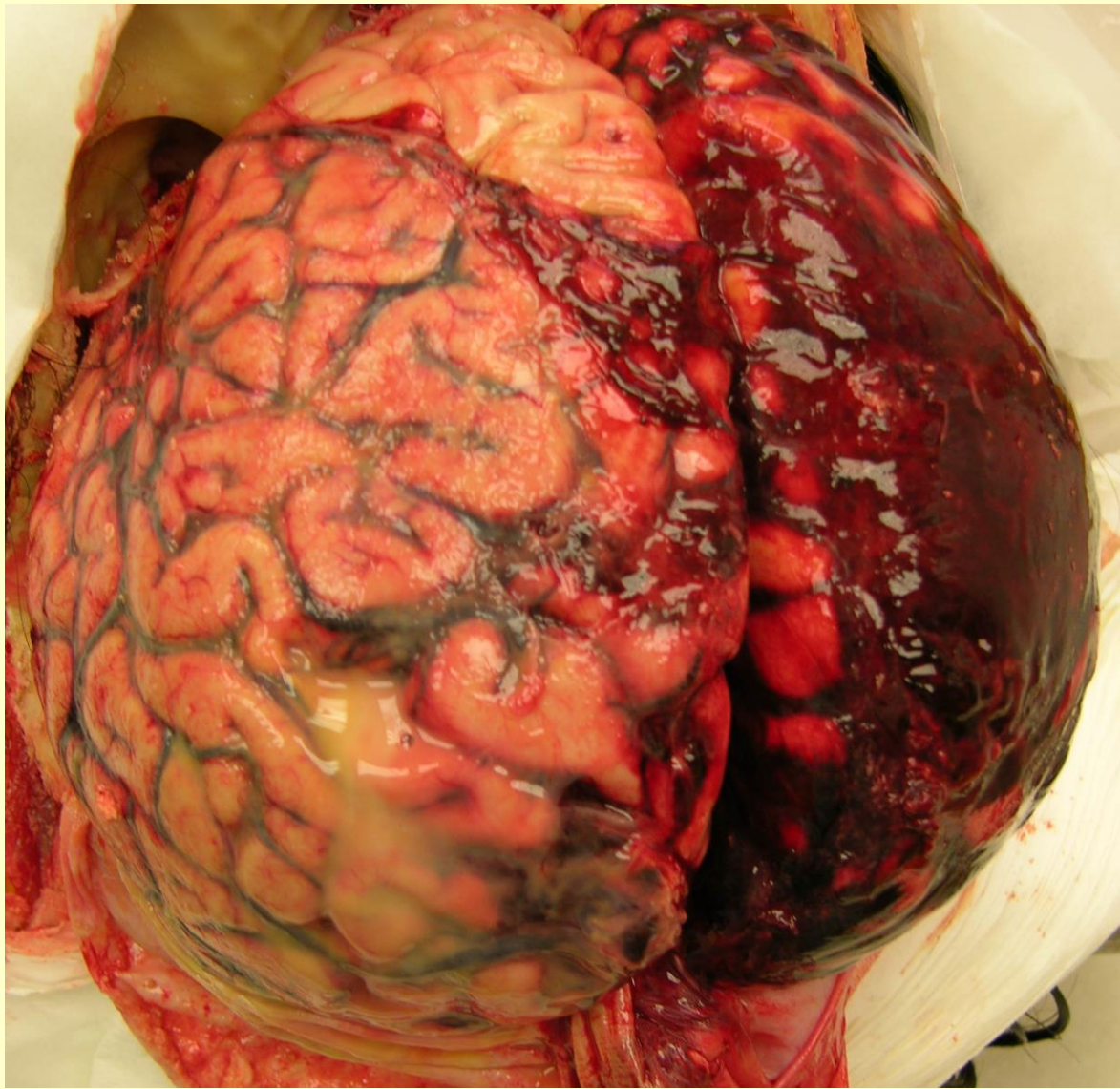
# Pneumokoková meningitida

- nejčastější příčina purulentní ME
- sekundární – mesotitida, mastoiditida, sinusitida, pneumonie
- primární – u ID, po splenektomii
- Dg. – anamnéza onem. dýchacích cest
- likvor - mikroskopie, kultivace, Ag v likvoru, PCR
- hemokultury, Ag v moči, kultivace sekretu
- CT PND, pyramid
- terapie – cefotaxim, G-PNC
- sanace primárního ložiska! – FESS, mastoidektomie
- prevence – očkování u rizik. skupin, po pneumokok. ME



Pneumokoková meningitida s mastoiditidou





# Hemofilová meningitida

- u dětí 5 měsíců – 5 let
- po zavedení celoplošního očkování r.2001 výskyt v ČR minimální
- primární i sekundární
- předchází výskyt onem. dýchacích cest
- hemoragie do kůže

# Listeriová meningitida

- Novorozenci, starší 60let, imunokompromitovaní
- Dospělí (pomalý vývoj obtíží, gastroenteritida v úvodu, méně vyjádřené meningeální příznaky)
- Novorozenci (až 20 % ME)
  - Perinatální (těsně před porodem či během)nákaza→ seps s ME
  - Prenatální nákaza→celkové onemocnění plodu s postižením většiny orgánů – *granulomatosa infantiseptica*
  - pozvolnější rozvoj než u ostatních ME
  - biochemické vyšetření likvoru jako při purulentě, ale cytologicky velký podíl mononukleárů
- terapie – ampicilin 12-16g, meropenem

# Stafylokoková meningitida

- Obvykle při
  - extra-intradurální komunikaci ( úraz, neurochirurgický výkon)
  - přítomnost shuntu
  - hematogenně při sepsi, infekční endikarditidě
- V rámci terapie nutno hledat zdroj infekce
- Možnost indukovaného zánětu při mozkovém stafylokokovém abscesu či spondylodyscitidě – nejedná se o klasickou ME, diskrepance mezi nálezem v likvoru a relativně dobrým stavem pac. ,v praxi ale i těžko odlišitelné formy

# Shuntová meningitida

- asi 20% shuntů se infikuje a způsobí ME
- etiol. – stafylokoky (*S. epidermidis*, *S. aureus*), G- bakterie a enterokoky
- klinika – většinou pozvolný vývoj
  - subfebrilie, cefalea, apatie, spavost, zvracení
- Dg. - CT mozku – odlišit malfunkci shuntu
- likvor – mikroskopie, kultivace, PCR
- terapie – meropenem, chloramphenicol, vankomycin + cefepim
- nutné odstranění infikovaného shuntu
- dočasná zevní komorová drenáž
- po sanaci likvoru reoperace shuntu

# Meningitida vyvolaná G<sup>-</sup> bakteriemi

- ***E.coli, Kl.pneumonie, Ps.aeruginosa*** – kojenci, staří lidé, imunokompromitovaní pacienti
- prognóza je vždy velice špatná
- terapie: dle citlivosti – cefalosporiny 3. a 4. generace, Meronem

# Bazilární meningitida

- Etiologie *Mycobacterium tuberculosis*
- Incidence 0,5% TBC pacientů
- Častý vznik při subklinické plicní TBC → příznaky ME často jediným symptomem
- Pozvolný rozvoj klinických potíží
- Odlišnosti ve vyšetření moku
  - buněk stovky, převaha mono
  - ↑↑↑ **CB**, ↓ glu, ↑ laktát, ↓ chloridy



## ■ Diagnostika

- PCR

- Mikroskopie a kultivace ( málo citlivé pro nízkou koncentraci mycobakterií v moku)

- Průkaz miliární TBC plic ( rtg, CT plic)

- Nepřímá diagnostika

  - Mantoux II

  - Quantiferon

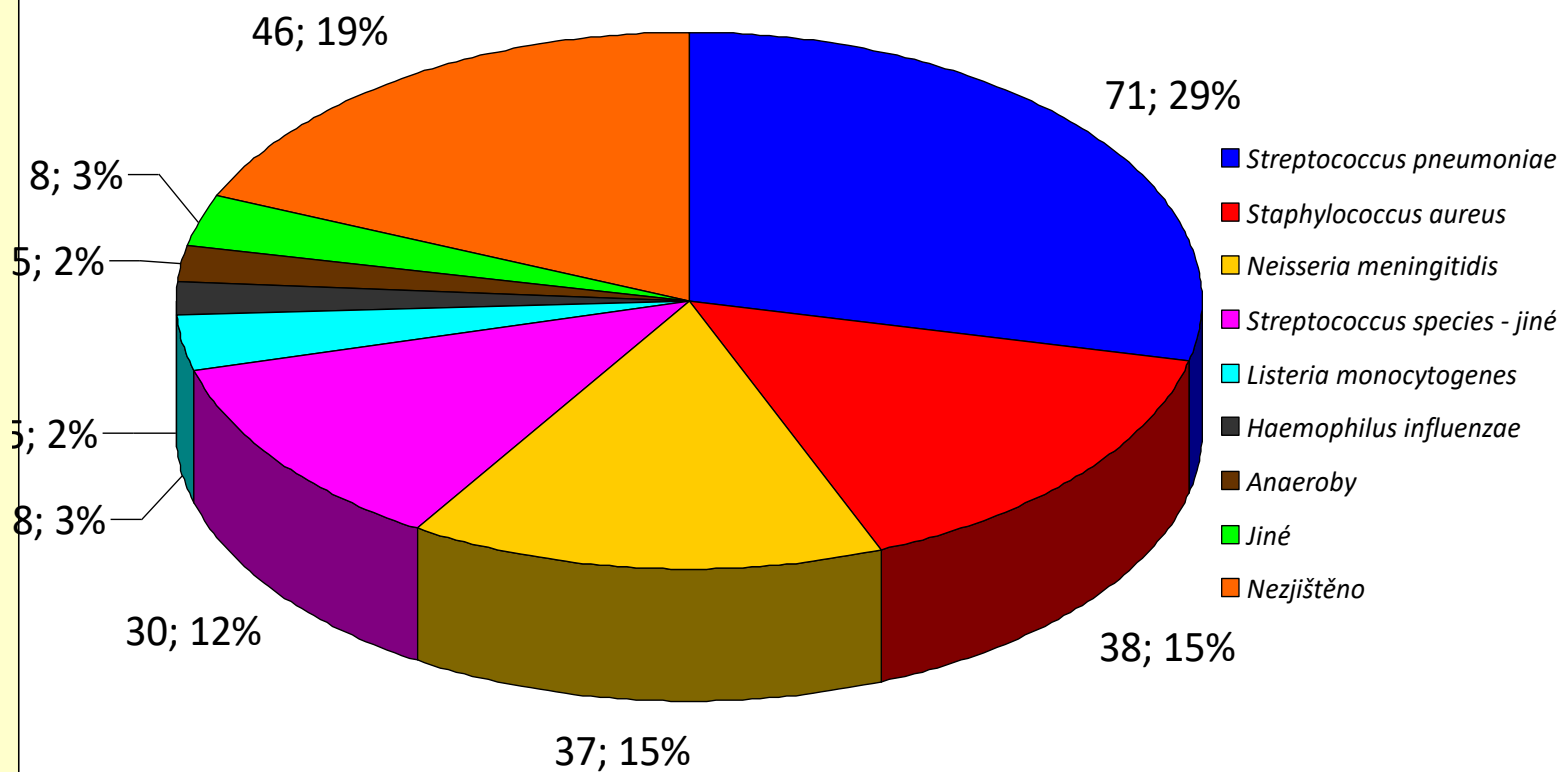


# Hnisavé ME nebakteriální etiologie

- Především pacienti s těžkým imunodeficitem – tumory, transplantování a HIV pozit.
- probíhají subakutně
- Oportunní patogeny
  - Mykotické
    - *Cryptococcus neoformans*, *aspergilus*, kvasinky
  - Protozoa
    - *Naigleria fowleri*

## purulentní meningitidy dle etiologie

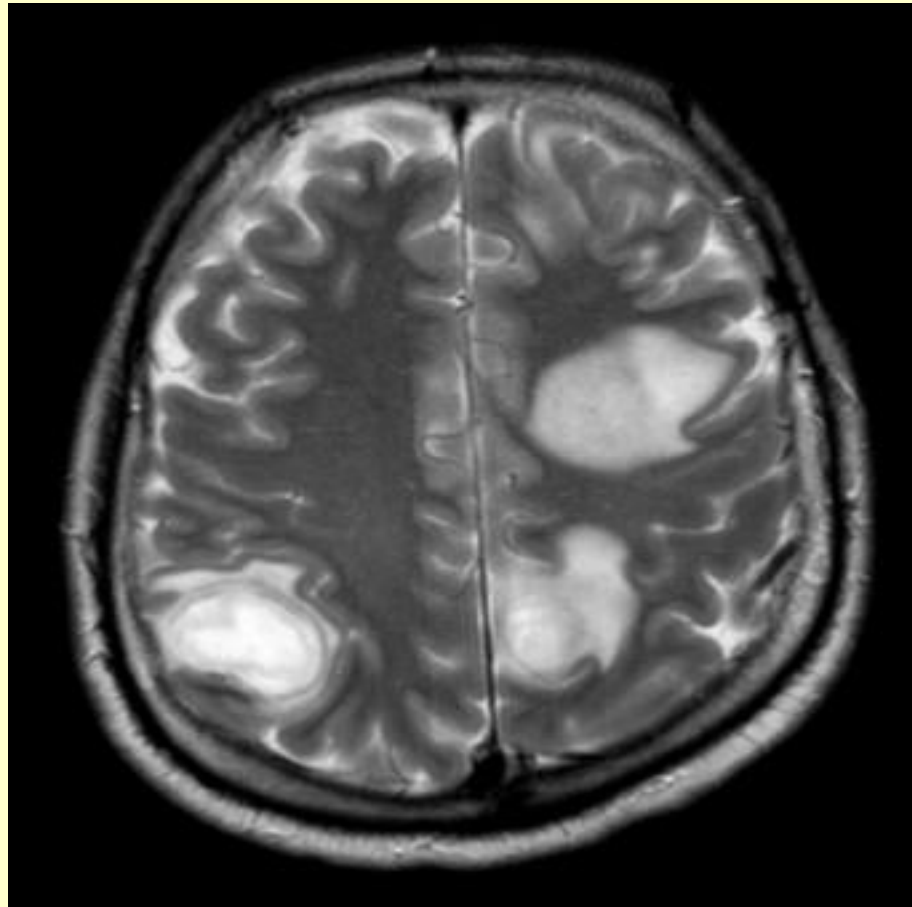
celkem 248 pacientů, etiologicky objasněno 202 případů



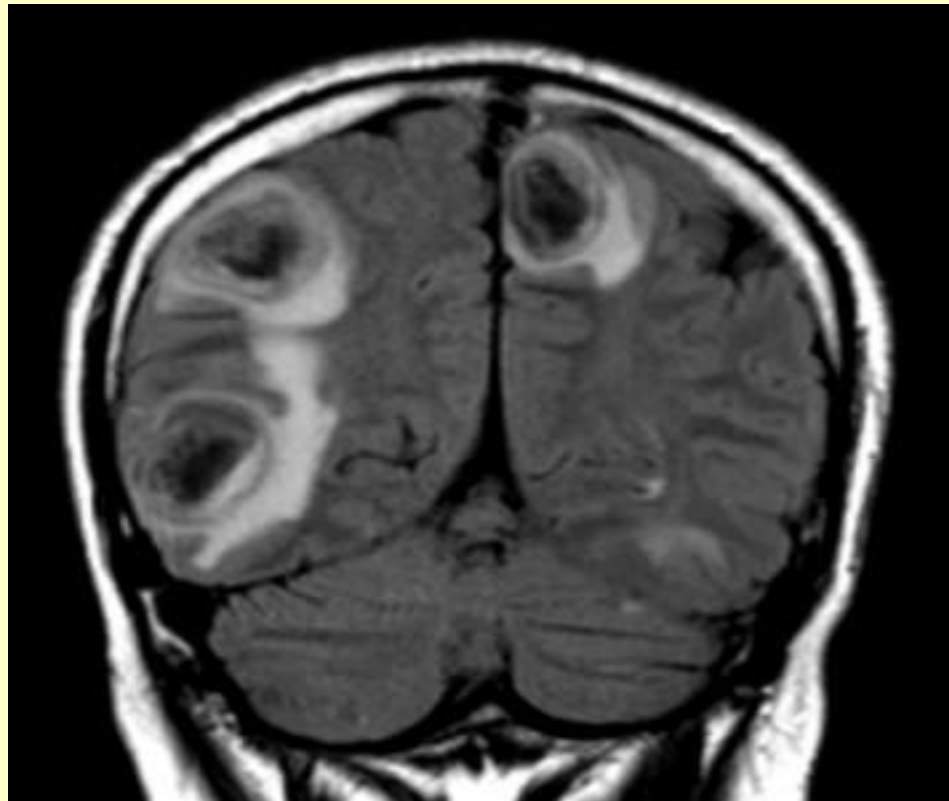
Purulentní ME (primární+sekundární) na KICH v letech 2004-2011

# Abces mozku

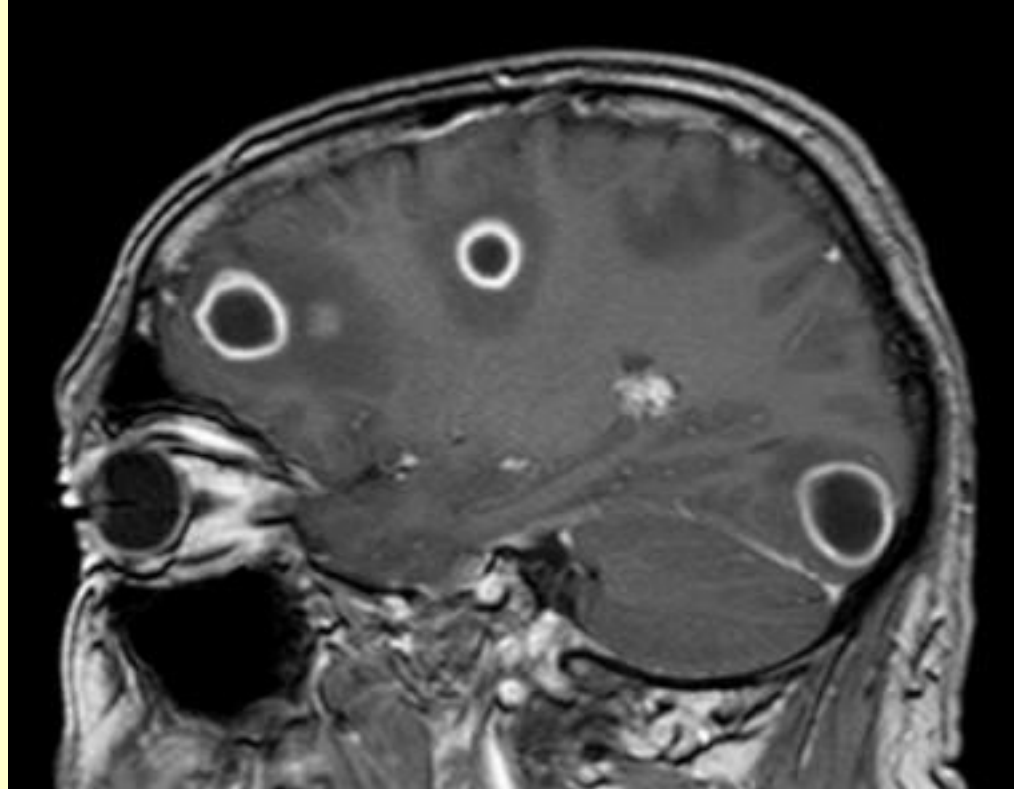
- vznik per continuitatem, hematogenně, po úrazu, 20% kryptogenně
- etiol. - streptokoky, anaeroby, enterobakterie, stafylokoky, houby
- klinika – subfebrilie, ložisková symptomatologie, epileptické záchvaty, někdy jen cefalea
- Dg. CT / MR mozku
- likvor – kultivace a PCR – málo přínosné
- stereotaktická aspirace ložiska – kultivace, PCR univerzální detekce mikrobiálního agens
- terapie – cefotaxim + metronidazol + vankomycin, cefepim, meropenem, chloramphenicol
- perorální pokračovací terapie – rifampicin + cotrimoxazol
- chirurgická evakuace ložiska

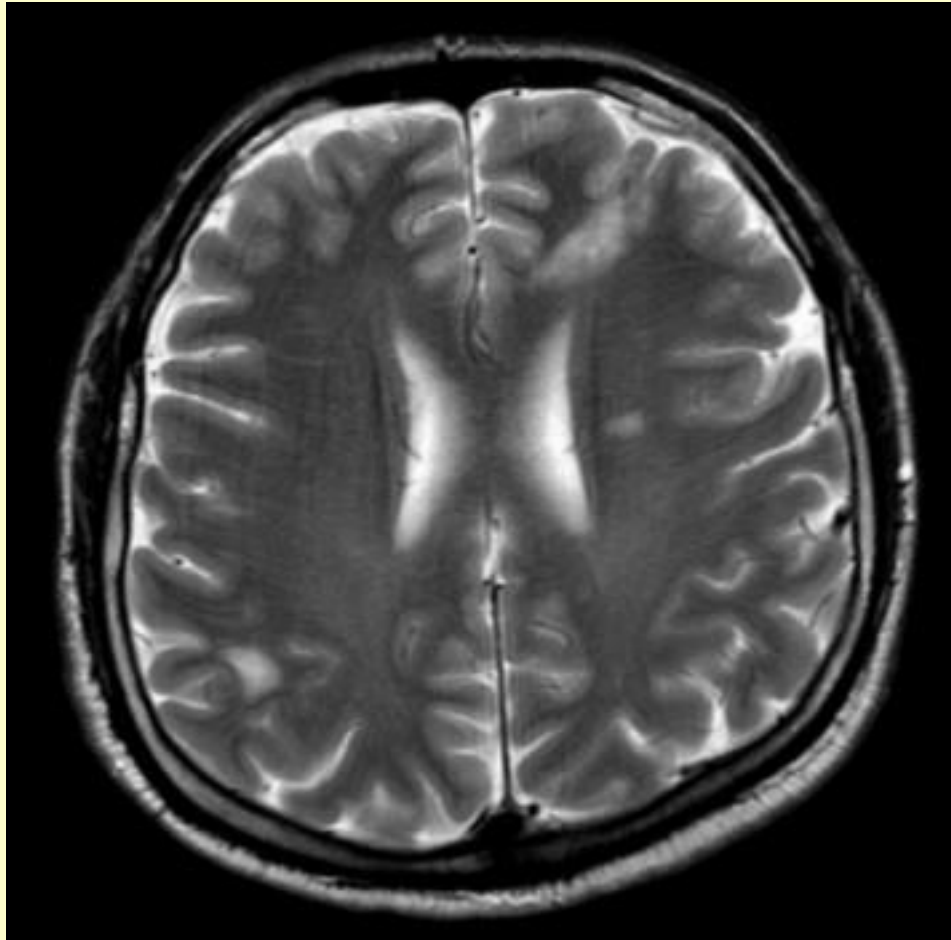


T2 vážený obraz transverzálně – vícečetná hyperintenzní ložiska s edémem v okolí

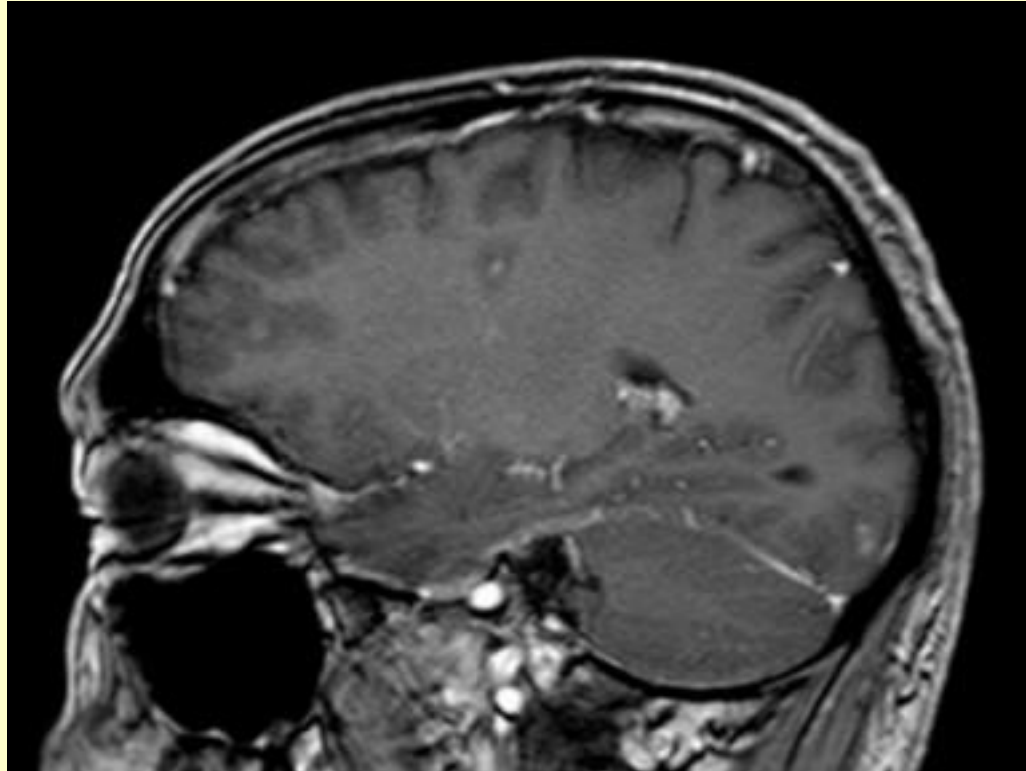


FLAIR koronárně – patrna je poměrně silná stěna ložisek, jejich vnitřní obsah má částečně tekutinový charakter (nízký signál), v okolí zvýšené intenzity signálu při edému





T2 transverzálně – několik reziduálních hyperintenzit, výrazná regrese nálezu





# Další ložiskové hnisavé infekce CNS

## Epidurální absces

- přestup hnisavého zánětu z okolí (pulpitida, sinusitida, mastoiditida, spondylodiscitida)

## Subdurální empyém

- infekce subdurálního hematomu při tranzientní bakteriémii

## Subdurální, epidurální absces páteřního kanálu

- volné šíření infekce, rozsah několik obratlů
- nejčastěji *S. aureus* hematogenně při sepsi



# Aseptické meningitidy

(nejčastější původci na našem území)

# Klíšťová meningoencefalitida


- dvoufázový průběh

**1. fáze** – horečka. Cefalea, slabost, chřipkové příznaky – trvá 3-7 dnů, poté ústup potíží

**Intervalární období** obvykle 2-7 dnů

**2.fáze** – vlastní neuroinfekce

- horečka, silná cefalea s maximem za očima, závratě, nausea, zvracení, světloplachost, intolerance hluku, poruchy soustředění, rozostřené vidění, poruchy spánku(somnolenceXnespavost, inverse spánku), kvalitatívni a kvantitativní porucha vědomí, delirantní stavy, epilept. paroxysmy, parézy

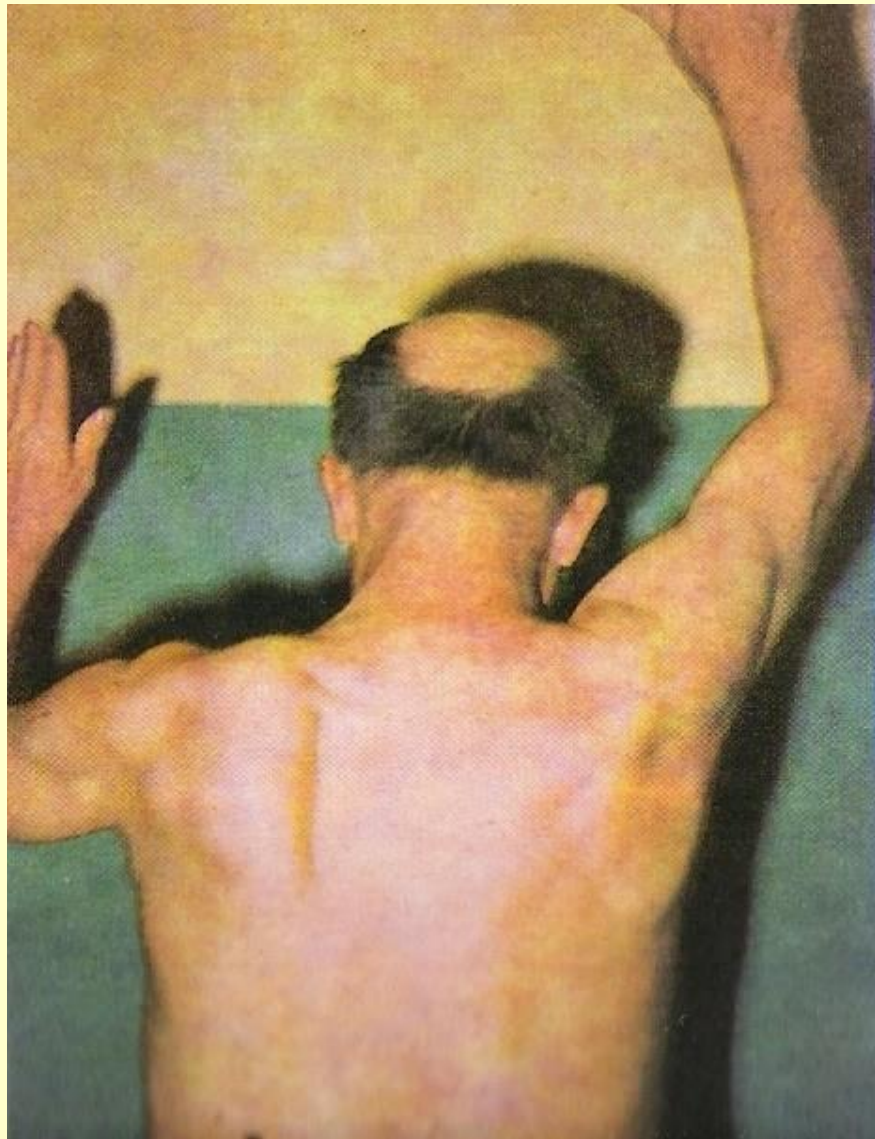


## ■ forma

- inaparentní, abortivní
  - meningitická – typický průběh
  - encefalitická – třes víček a HKK
  - encefalomyelitická – chabá paréza brachiálního plexu
  - kmenová – bulbární příznaky, poruchy dýchání a srdečního rytmu
- ## ■ těžký průběh u pacientů nad 60 let

# Klíšťová meningoencefalitida

- KO - neutrofílie, lehká elevace CRP
- likvor – serózní vzhled, desítky až stovky bb (v úvodu možná převaha polymorfonukleárů)
- sérologie – sérum, likvor, specifické IgM
- terapie – symptomatická
- prevence - očkování







# Herpetická ME – HSV 1

- chřipkovité příznaky, fatická porucha, ložiskové příznaky, porucha vědomí, křeče
- likvor – jen desítky mononukleárů a lehce zvýšená bílkovina
- PCR HSV z likvoru
- CT – hypodenzní ložiska v tempor. laloku
- aciclovir neodkladně při klinickém podezření



# Herpetická ME – HSV 2

- nejčastější příčina recidivujících serosních ME, pacienti mívají recidivující výsevy herpes perigenitalis nebo perianalis
- Průběh lehčí, nikdy nejsou nekrózy v mozku
- Diagnostika: serosní zánět v likvoru, PCR průkaz DNA HSV 2
- Terapie: aciklovir, dexamed, manitol 20%

# Herpetická ME - VZV

1. Varicella: 0,1% pacientů 5.-10.den exantemu onemocní cerebelitidou
2. Herpes zoster: VVZ persistuje v nervových gangliích po proběhlé varicelle – reaktivace - vycestuje centrifugálně do kůže a centripetálně do CNS – serosní zánět v likvoru s příznaky postižení CNS + periferní neuralgie ( nasazení acikloviru do 72 hod. snižuje výskyt postherpetických neuralgií)

# Další virové infekce CNS

- **Enteroviry**(ECHO, coxacki) –původci letních „chřipek“ mohou být původci zánětů CNS, kausální léčba neexistuje, symptomatická
- **Parotitida**-v 50% onem.i mening.či encef.-benigní
- **Viry spalniček a zarděnek**
  - v časně fázi onemocnění jako ADEM(akutní diseminovaná encefalomyelitida)- těžký průběh s úmrtím 3-5%
  - u imunokompromitovaných za několik týdnů až měsíců spalničková inkusivní encefalitida či subakutní sklerozující panencefalitida


# Leptospiróza

- anamn. - pobyt v přírodě, kontakt se zvířaty, pití vody
- v létě, dvoufázový průběh
- Weilova choroba - obraz meningitidy, sepse, selhání ledvin, hepatitida s ikterem, krvácivé projevy
- leukocytóza, trombocytopenie, koagulopatie
- hepatopatie, renální selhání, hematurie
- likvor – stovky mononukleárů (až do 1000/ $\mu$ l)
- PCR z likvoru a séra, kultivace obtížná
- sérologie – pozitivní PI až v 3.-4. týdnu
- ATB empiricky – G-PNC, ceftriaxon, ampicilin

# Lymeská borrelioza

- onemocnění s multiorgánovým postižením, nervový systém může být postižen při časně diseminované infekci i při chronickém stadiu, není smrtící onemocnění
- Původce: *Borrelia burgdorferi sensu lato*, několik genospecies, na našem území *B.garini*, *B.afzelii*, *B.bavariensis*, *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.spielmanni*
- Vektor: klíště, u nás *Ixodes ricinus*, jiný přenos nebyl potvrzen, borrelie mohou přenést všechna 3 stadia klíšťat

- Postižení nerv.systému při časně gener. infekci
  - **meningitida samostatně nebo s periferní parézou n. VII**, vzácněji jiné hlavové nervy( např okulohybné)
  - **meningoradikuloneuritida=Garin-Bujadoux – Bannwarthův syndrom (nejčastější)** –kruté kořenové bolesti převážně v noci, poruchy kožního cití, parézy končetin, ale i svalů na trupu nebo i hlavových nervů
- Chronická diseminovaná infekce
  - (meningo)encefalitida, myelitida, – bolesti hlavy, poruchy spánku, parestezie, parézy, únava, emoční labilita, poruchy paměti,chron.radikulární noční bolesti
  - **postižení perif.nervového systému (spojeno s acrodermatitidou)**

- 
- vždy nutno vyšetřit likvoru –k u učení diagnózy akutní neuroborreliózy nutné splnění tří podmínek – serózní zánět v moku + intratekální syntéza spec.PL + klinika
  - Léčba: ceftriaxon i.v. 14-21 dnů, při alergii doxycyklin, popřípadě kortikoidy u paretických pacientů, rehabilitace









# Neuroinfekce při syfilis

- V posledních letech nárůst incidence této STD – ntno tedy myslet i na možnost postižení CNS
- Může probíhat akutně i chronicky, provází 10% latentních forem syfilitidy, spontánně ustoupí v 70%
- Diagnostika průkaz protilátek v likvoru – ITS
- ATB ceftriaxon



- ***Časná syfilitická meningitida či ME*** – během 2.stadia – bolesti hlavy, nausea, zvracení, zmatenost, mohou být křeče, parézy hlavových nervů, včetně postižení sluchu, zřídka hydrocefalus
- ***Subakutní a chronická ME*** bývala před érou ATB, průběh pozvolna progresivní, vznik tabes dorsalis s typickou chůzí a poruchami hlubokého cití, postupně demence a imobilita – progresivní paralýza
- ***Meningovaskulární syfilitida*** za 3-9 let po infekci- charakter mozkového infarktu
- ***Gumatosní neurosyfilitida*** – gumata vycházejí z pia mater a postupně přechází na mozek a míchu, na CT mohou simulovat nádorový rozsev

# Následky aseptických meningitid

- časté bolesti hlavy
- nesoustředěnost, nevykonnost, únava, poruchy paměti a spánku – postencefalitický syndrom
- reziduální parézy hlavových nervů, parézy končetin
- epilepsie
- organický psychosyndrom
- u starších demence
- u dětí psychomotorická retardace



Děkuji za pozornost.