

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

**Η Ορθολογική Εμπειρική Αντιμικροβιακή
Θεραπεία**

4. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κανελλακοπούλου Κυριακή
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Λοιμώξεων

Σωτήρης Τσιόδρας
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Λοιμώξεων

Γιαννιτσιώτη Ευθυμία
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος

Περίπτωση #1

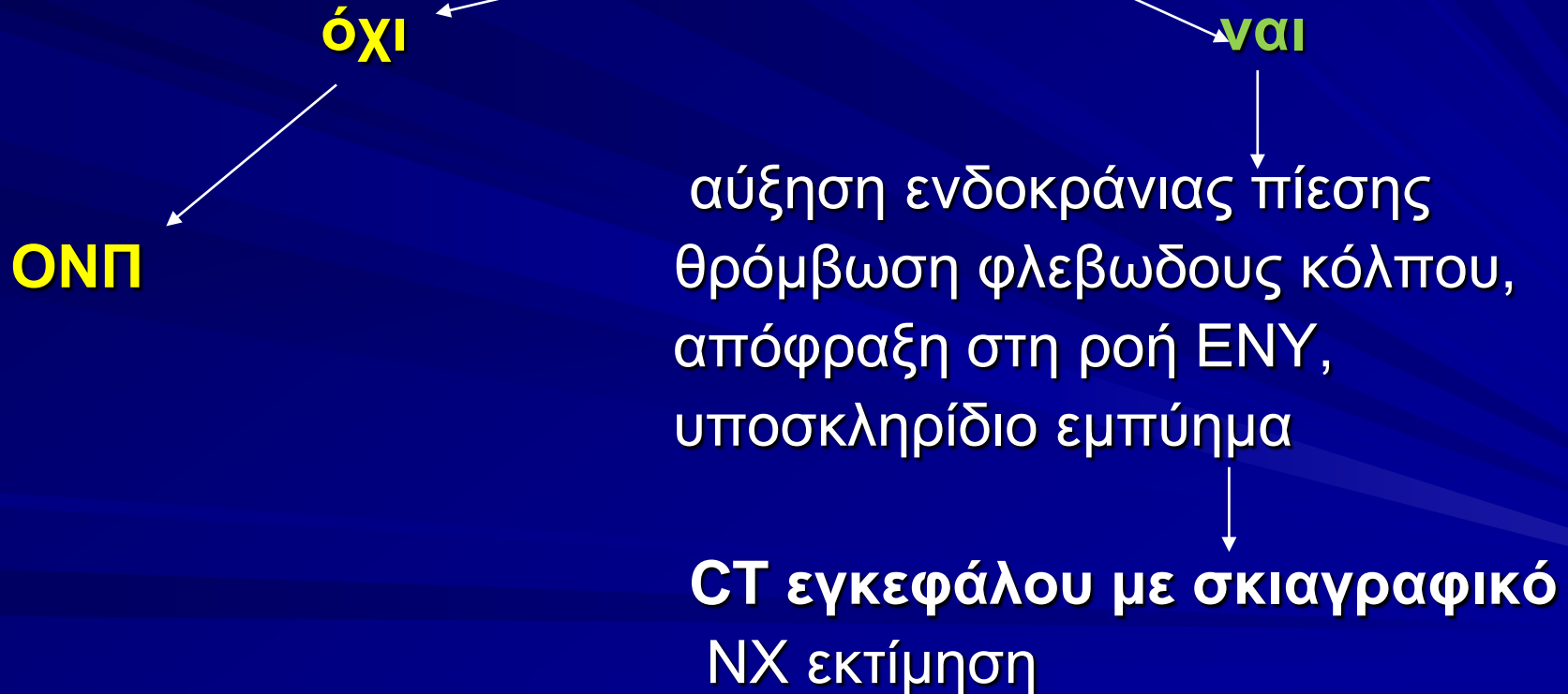
Ασθενής ηλικίας 19 ετών υπηρετεί τη θητεία του στο στρατό όταν εμφανίζει αιφνιδίως πυρετό 39 °C, κεφαλαλγία και φωτοφοβία. Προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία με σημειολογία αυχενικής δυσκαμψίας. Τι πρέπει να κάνετε;

Περίπτωση #1

1. Γίνεται επείγουσα CT εγκεφάλου και οσφουονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) και στη συνέχεια άμεση έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας ενδοφλεβίως.
2. Γίνεται : **α)** βυθοσκόπηση στα εξωτερικά ιατρεία
β) ΟΝΠ + λήψη καλλιεργείων αίματος
γ) άμεση χορήγηση δόκιμης αντιμικροβιακής εμπειρικής θεραπείας εν αναμονή αποτελεσμάτων καλλιεργείων.
3. Εφ' απαξ δόση αντιβιοτικού ενδομυϊκά και αποστολή του ασθενούς σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

Ποιός ο ρόλος της βυθοσκόπησης?

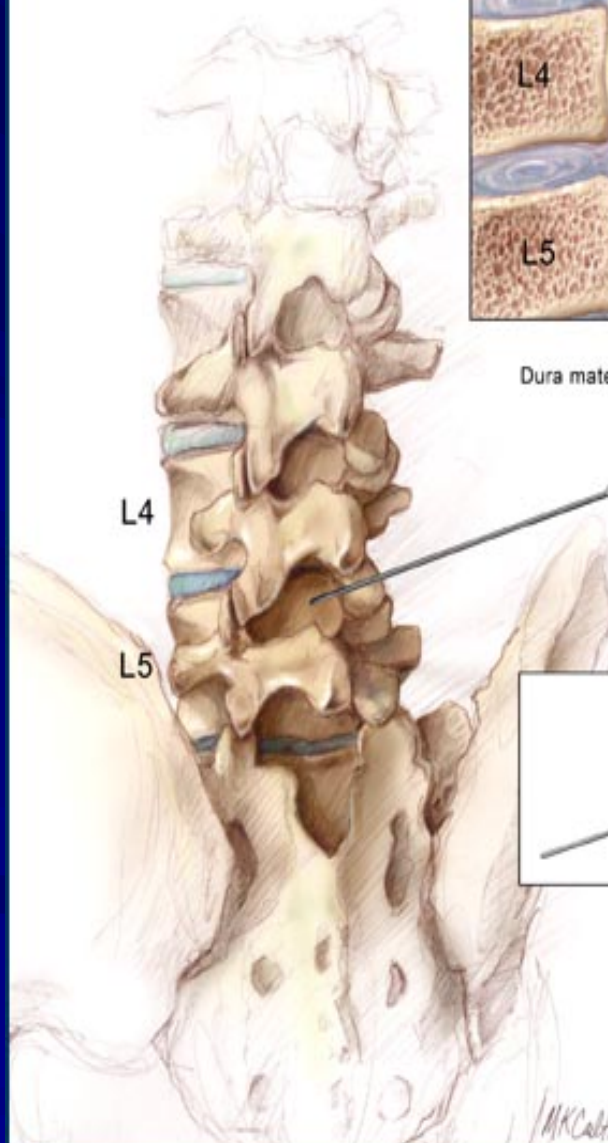
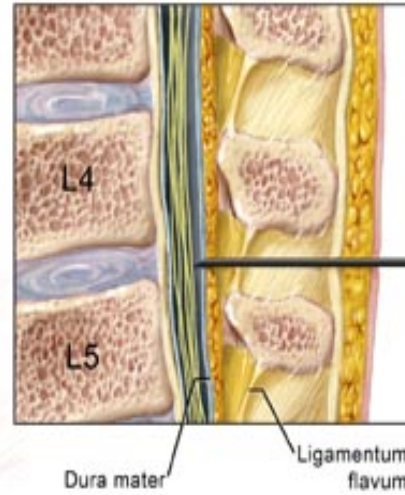
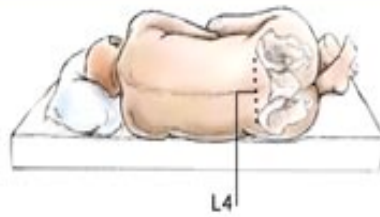
Οίδημα οπτικής θηλής (3%) *



(* Σε ΟΝΠ κίνδυνος εγκολεασμού < 2%)

Van de Beek, 2006

Spinal Tap



MK Colton 2002

Αντενδείξεις ΟΝΠ

1. Υποψία εγκεφαλικής βλάβης τύπου μάζας
 - Εστιακή συμπτωματολογία
 - Οίδημα οπτικών θηλών
 - Σύγχυση-κώμα
2. Θρομβοπενία
3. Φλεγμονή δέρματος στο σημείο της παρακέντησης
4. Όλα τα ανωτέρω

Εμπειρική θεραπεία βακτηριακής μηνιγγίτιδας ανάλογα με την ηλικία

Ηλικία	Παθογόνο αίτιο	Επιλογή αντιβιοτικού
< 1 μηνός	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. agalactiae</i>, • <i>E.coli, klebsiella sp</i> • <i>Listeria monocytogenes</i>, 	<p>Αμπικιλλίνη + Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη</p>
1-23 μηνών	<ul style="list-style-type: none"> • <i>N. meningitidis</i>, • <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae tyre b.</i> <i>S agalactiae, E coli</i> 	<p>Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη + Βανκομυκίνη</p>
2-50 ετών	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i> 	<p>Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη + Βανκομυκίνη</p>
➤ 50 ετών	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>L. monocytogenes</i> 	<p>Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη + Αμπικιλλίνη + Βανκομυκίνη</p>

Περίπτωση #1

Η εξέταση ΕΝΥ αναδεικνύει 1200 κύτταρα (πολυμορφοπύρηννα > 70%), λεύκωμα 130mg/dl, σάκχαρο 40 mg/dl, (σάκχαρο αίματος 120 mg/dl). Η άμεση Gram χρώση είναι αρνητική.

Περίπτωση #1

■ Ποιό είναι το πιθανότερο παθογόνο;

1. *Haemophilus influenzae type b*

2. *Streptococcus pneumoniae*

3. *Neisseria meningitidis*

4. *Listeria monocytogenes*

5. *Mycobacterium tuberculosis*

6. *Cryptococcus neoformans*

Ευρήματα στο ΕΝΥ σε Διάφορες Μορφές Μηνιγγίτιδας

	Φυσιολογικές τιμές	Βακτηριακή	Ιογενής	Φυματιώδης
Αριθμός Λευκών /mm³	0-5	>1000	<1000	<500
Τύπος Λευκών	Λεμφοκύτταρα	Πολυμ/νικός	Λεμφο/ρικός	* Λεμφο/ρικός
Γλυκόζη ΕΝΥ/ορού	≥0.6	Μειωμένη	Φυσιολογική	Μειωμένη
Λεύκωμα (mg/dl)	15-45	>100	<100	100->500

* Αρχικά ο τύπος των λευκών είναι πολυμορφοπυρηνικός.

Η μετατροπή του σε λεμφοκυτταρικό επιτυγχάνεται σε 28-48 ώρες

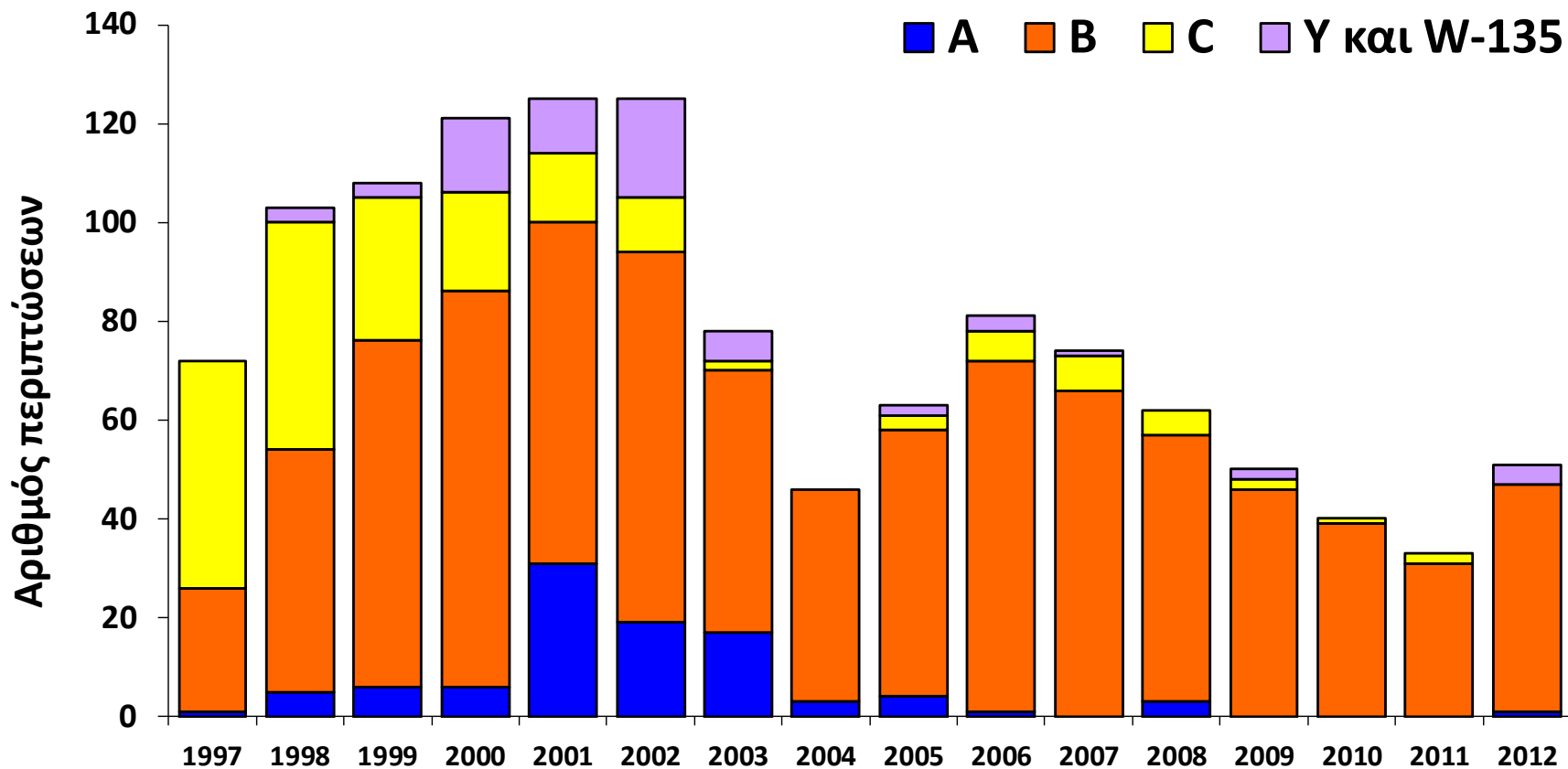
Περίπτωση #1

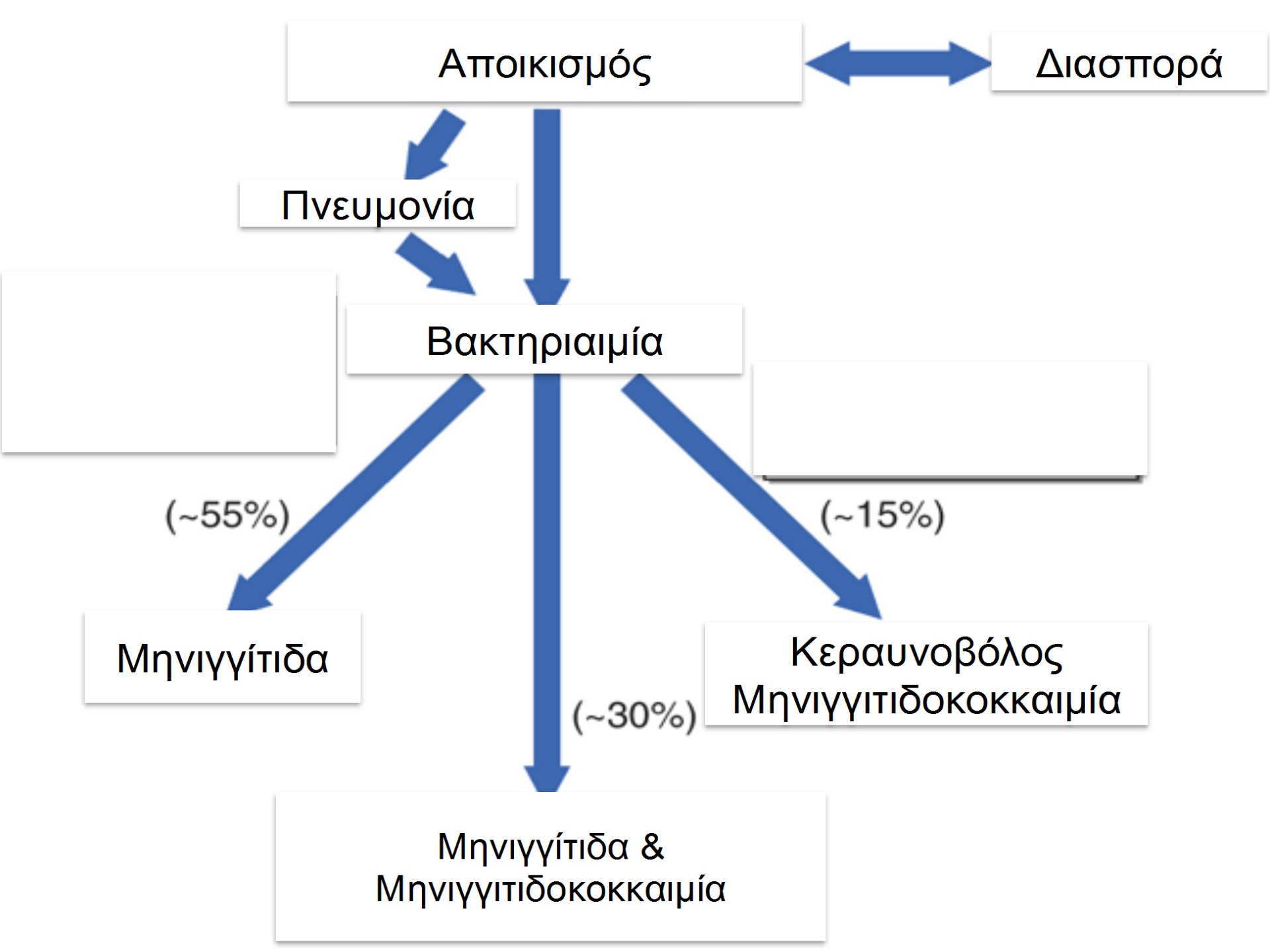
- Η καλλιέργεια ΕΝΥ είναι θετική για *Neisseria meningitidis*. Στον ασθενή τίθεται η διάγνωση μηνιγγιτιδικοκκοκικής μηνιγγίτιδας. Τι συνιστούμε στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που ασχολείται με τον ασθενή;;

Περίπτωση #1

1. Να πάρουν όλοι οι εργαζόμενοι στο νοσοκομείο αμέσως ένα δισκίο σιπροφλοξασίνης.
2. Να εμβολιασθεί με το μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο όλο το προσωπικό.
3. Να κλείσει ο στρατώνας για μία ημέρα.
4. Να λάβουν χημειοπροφύλαξη με 500mg σιπροφλοξασίνης όσοι μοιράζονται τον ίδιο θάλαμο με τον ασθενή στο στρατό και όσοι από το προσωπικό περιέθαλψαν τον ασθενή σε απόσταση αναπνοής (π.χ. βυθοσκόπηση)

Αρ. δηλωθέντων περιπτώσεων *N. meningitidis* ανά οροομάδα Ελλάδα 1997-2012





Αποικισμός

Διασπορά

Πνευμονία

Βακτηραιμία

(~55%)

Μηνιγγίτιδα

(~15%)

Κεραυνοβόλος
Μηνιγγιτιδοκοκκαιμία

(~30%)

Μηνιγγίτιδα &
Μηνιγγιτιδοκοκκαιμία

Waterhouse-Friedericksen



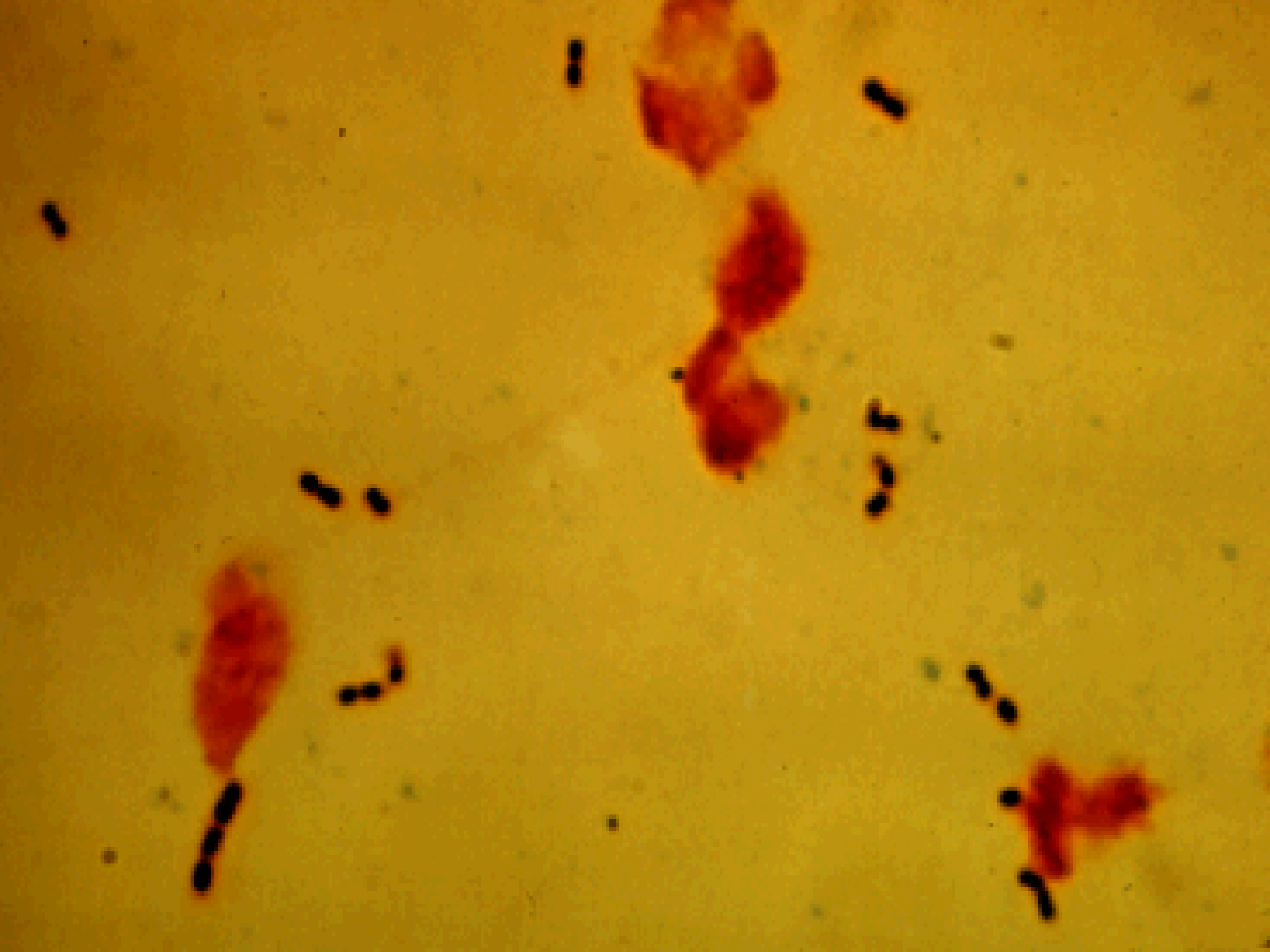
Θεραπεία μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ενήλικες

<i>N. meningitidis</i>	Κύρια αγωγή	EBM
Pen MIC <0.1μg/ml	Πενικιλίνη 24 ΜU /24h σε 6 δόσεις IV ή Αμπικιλίνη 12 g/24h σε 6 δόσεις	AIII
Pen MIC >0.1μg/ml	Κεφτριαξόνη 4g/24h σε 2 δόσεις ή κεφοταξίμη 8-12 g/24h σε 4 δόσεις	AIII
	Εναλλακτικά	
Pen MIC <0.1μg/ml	Χλωραμφενικόλη, κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη	BIII
Pen MIC >0.1μg/ml	Χλωραμφενικόλη, κινολόνη, μεροπενέμη	BIII

Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες

Περίπτωση #2

Ασθενής 60 ετών με κλινική εικόνα μηνιγγίτιδας και ανεύρεση 1000 κυττάρων (πολυμορφοπύρηννα) στο ΕΝΥ με λεύκωμα ΕΝΥ > 150 mg/dl και λόγο σακχάρου ΕΝΥ προς σάκχαρο αίματος $< 0,6$. Η χρώση κατά Gram ανέδειξε τα παρακάτω ευρήματα



Ποιο είναι το παθογόνο αίτιο ΒΜ;

1. *Streptococcus pneumoniae*

2. *Streptococcus agalactiae*

3. *Neisseria meningitidis*

4. *Listeria monocytogenes*

Τι γίνεται με τις άμεσες χρώσεις?

ENY θετικές *

- *Streptococcus pneumoniae* 90%
- *Neisseria meningitidis* 75%
- *Listeria monocytogenes* 30%

* εφ' όσον δεν προηγήθηκε χορήγηση αντιβιοτικών. Στην αντίθετη περίπτωση, η ευαισθησία είναι πολύ μικρή (< 50%)

Περίπτωση #2

- Τι είδους αντιμικροβιακή αγωγή θα χορηγήσετε στον ασθενή;

Περίπτωση #2

- 1.Κεφτριαξόνη 2 gr/12ωρο ΕΦ για 10-14 ημέρες.
- 2.Βανκομυκίνη ενδορραχιαίως .
- 3.Βανκομυκίνη ενδοφλεβίως (1gr/8ωρο ή 6ωρο) και κεφτριαξόνη 2 gr/12ωρο ΕΦ μέχρι το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ΕΝΥ.
- 4.Πενικιλίνη G 30.000.000 IU/24ωρο για 10-14 ημέρες.

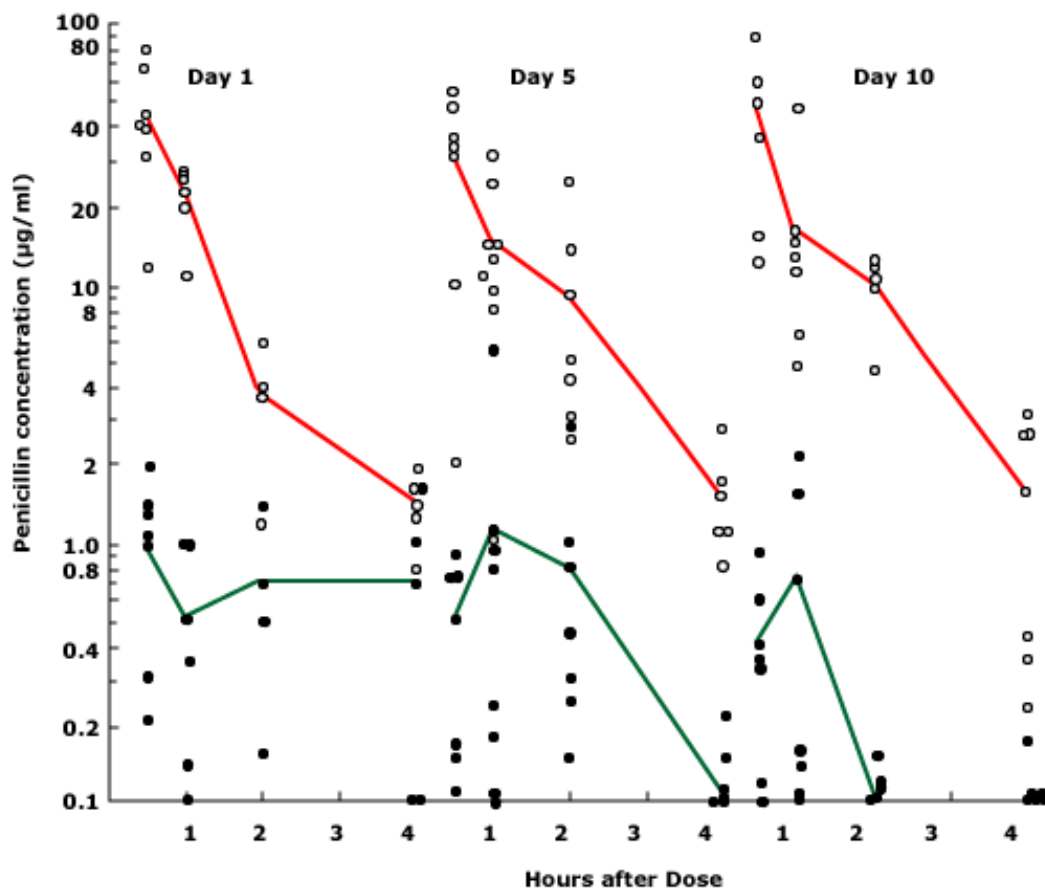
Θεραπεία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας

- Απαραίτητη η γνώση MIC (σε $\mu\text{g/ml}$) στην πενικιλίνη και κεφτριαξόνη του στελέχους *S.pneumoniae* που απομονώνεται στην καλλιέργεια ΕΝΥ (ή/και στην καλλιέργεια αίματος).
- Εν αναμονή του αντιβιογράμματος ο ασθενής λαμβάνει εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή με βάση την επιδημιολογία αντοχής του πνευμονιοκκόκου στην χώρα μας.
- Απαραίτητες οι επιδημιολογικές μελέτες αντοχής!!

Ποια είναι τα όρια ευαισθησίας
του πνευμονιοκόκκου ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ;

<i>S.pneumoniae</i> MIC	Sensitive S	Intermediate I	Resistant R
Penicillin	≤ 0.06	-	≥ 0.12
Ceftriaxone	≤ 0.5	1	≥ 2

Συγκεντρώσεις Πενικιλίνης στον Ορό και στο ΕΝΥ σε Παιδιά με Μηνιγγίτιδα



Θεραπεία πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ενήλικες

MIC(μg/ml)	
Pen	
≤ 0.06	Penicillin G 24 MU/24 (4h)
01-2.0	Ceftriaxone 4g/24 (12)
≥ 2	Ceftriaxone +vancomycin (60mg/kg)
Ceftriaxone	Ceftriaxone+vancomycin
≥ 1	

Διάρκεια θεραπείας 10-14 ημέρες

ΚΕΕΛΠΝΟ

Adapted from IDSA guidelines, CID2004

Περίπτωση #2

■ Εκτός από τα αντιβιοτικά θα χορηγήσουμε στον ασθενή:

1. Δεξαμεθαζόνη 0.15mg/Kg/6ωρο

(η πρώτη δόση άμεσα πριν την έναρξη των αντιβιοτικών), επί 4 ημέρες

2. γ-σφαιρίνη

3. Δεξαμεθαζόνη και γ-σφαιρίνη

4. Τίποτα από τα ανωτέρω

Δεξαμεθαζόνη & βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης 0.15 mg/Kg ανά 6ωρο για 2-4 ημέρες ΠΡΙΝ την 1^η δόση αντιβιοτικών βελτιώνει τα ποσοστά θνητότητας σε ενήλικους ασθενείς με βακτηριακή (πνευμονιοκοκκική) μηνιγγίτιδα. Φαίνεται επίσης να ελαττώνει και τα απώτερα νευρολογικά ελλείμματα στους ασθενείς αυτούς.

Ασηπτη μηνιγγίτις

- Εντεροϊοί
 - Coxsackie
 - Echo
- Ερπητοϊοί : HSV 1 & 2
Varicella-Zoster
CMV
- Ιός Δυτικού Νείλου
- Ιός λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας
- HIV
- TBC
- Σπειροχαιτώσεις
 - *Treponema pallidum*
 - *Borrellia burgdorferi*
- Βρουκέλωση: *Brucella melitensis*

Περίπτωση # 3

- Ενας λογιστής 27 ετών έχει παρουσιάσει προοδευτική αλλαγή της προσωπικότητας τις τελευταίες 2 εβδομάδες.
- Δεν υπάρχει ιστορικό τραύματος
- Δεν έχει σημαντικό ιατρικό ιστορικό
- Δεν λαμβάνει φάρμακα
- Δεν κάνει χρήση ουσιών ή αλκοόλ.

Περίπτωση # 3

Από την φυσική εξέταση διαπιστώνεται:

- Ασθενής διεγερτικός και συγχυτικός.
- ΑΠ 110 mm Hg, Σφύξεις 115/min
Αναπνοές 29/min
- Απουσία μηνιγγισμού ή εστιακών
νευρολογικών σημείων
- Δεν μπορεί να πει το όνομά του ούτε
απαντά σε απλές ερωτήσεις

Περίπτωση # 3

- CT εγκεφάλου με σκιαγραφικό: κροταφικές αλλοιώσεις
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα: εστιακή διαταραχή της δραστηριότητας στον αριστερό κροταφικό λοβό
- ΕΝΥ: κύτταρα 218 (75% μονοκύτταρα, 25% ουδετερόφιλα). Λεύκωμα 110mg/dl. Σάκχαρο 35 mg/dl. Gram χρώση αρνητική για μικροοργανισμούς.

Περίπτωση # 3

■ Ποιά είναι η πιθανότερη διάγνωση;

1. Μηνιγγίτιδα από echovirus
2. Ερπητική εγκεφαλίτιδα
3. Εγκεφαλίτιδα από τον ιό του δυτικού Νείλου
4. Μηνιγγίτιδα από λιστέρια
5. Εγκεφαλίτιδα από τοξόπλασμα
6. Φυματιώδης μηνιγγίτιδα

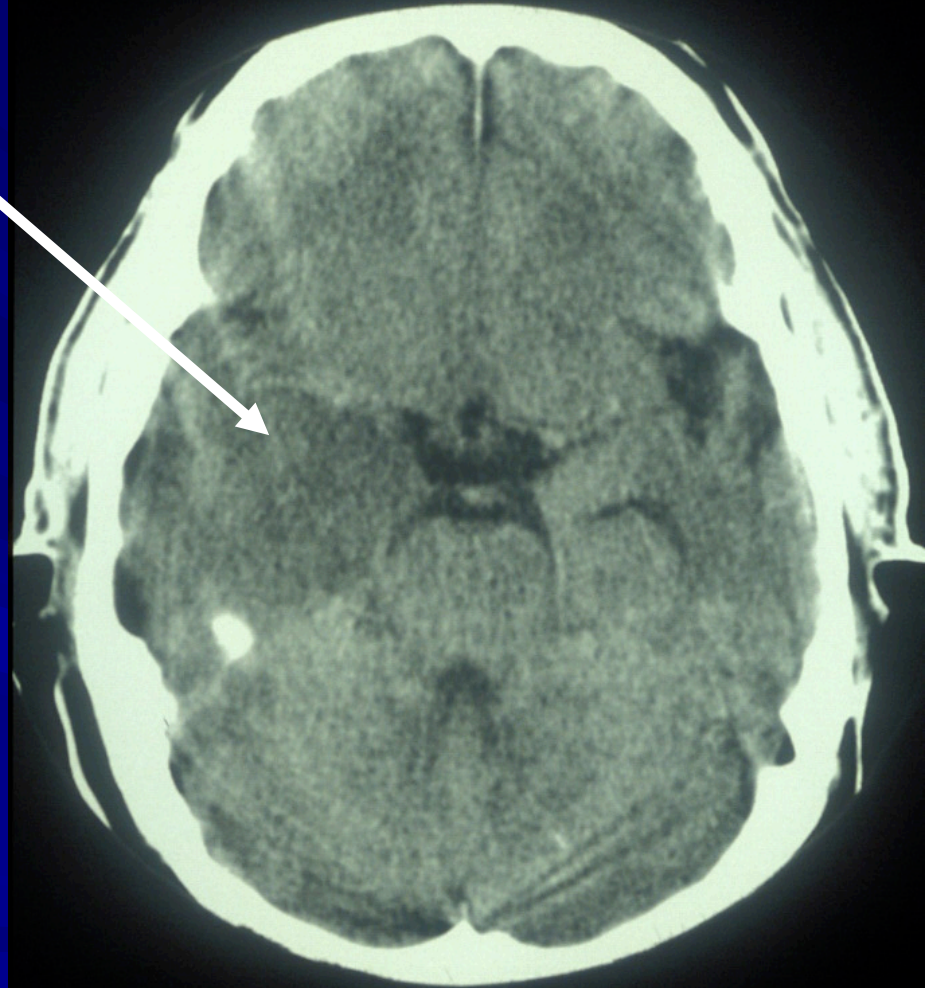
Εγκεφαλίτιδα

- Ομοια κλινικά χαρακτηριστικά με άσηπτη μηνιγγίτιδα + στοιχεία παρεγχυματικής προσβολής ΚΝΣ
 - α) εστιακές επιληπτικές κρίσεις
 - β) διαταραχές μνήμης
 - γ) ημιπάρεση
 - δ) αφασία
 - ε) αταξία

Ποιές εξετάσεις θα ζητήσετε

1. PCR στο ΕΝΥ για HSV-1 και HSV-2 DNA
2. IgM αντισώματα στο ΕΝΥ έναντι του ιού του ΔΝ
3. PCR στο περιφερικό αίμα για τον ιό του ΔΝ
4. Το 1 και 2
5. Το 1, 2 και 3

CT showing lucency of the mesial temporal lobe in Herpes Simplex Encephalitis

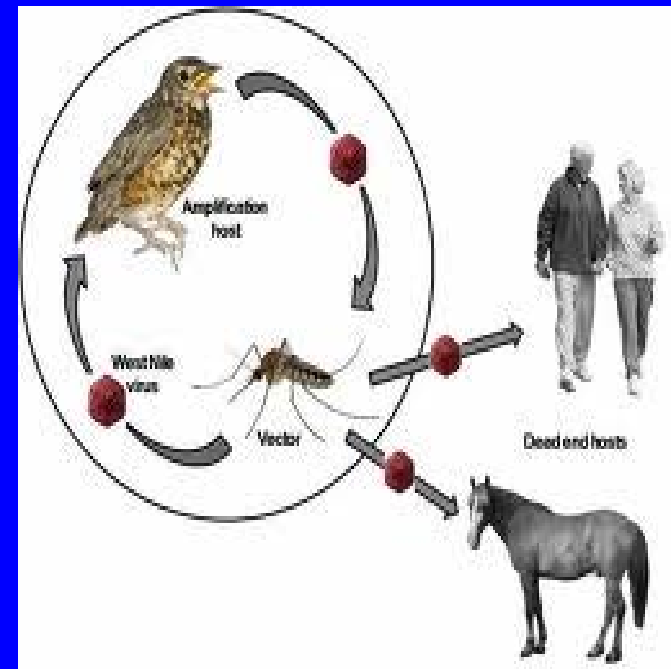


Περίπτωση #3

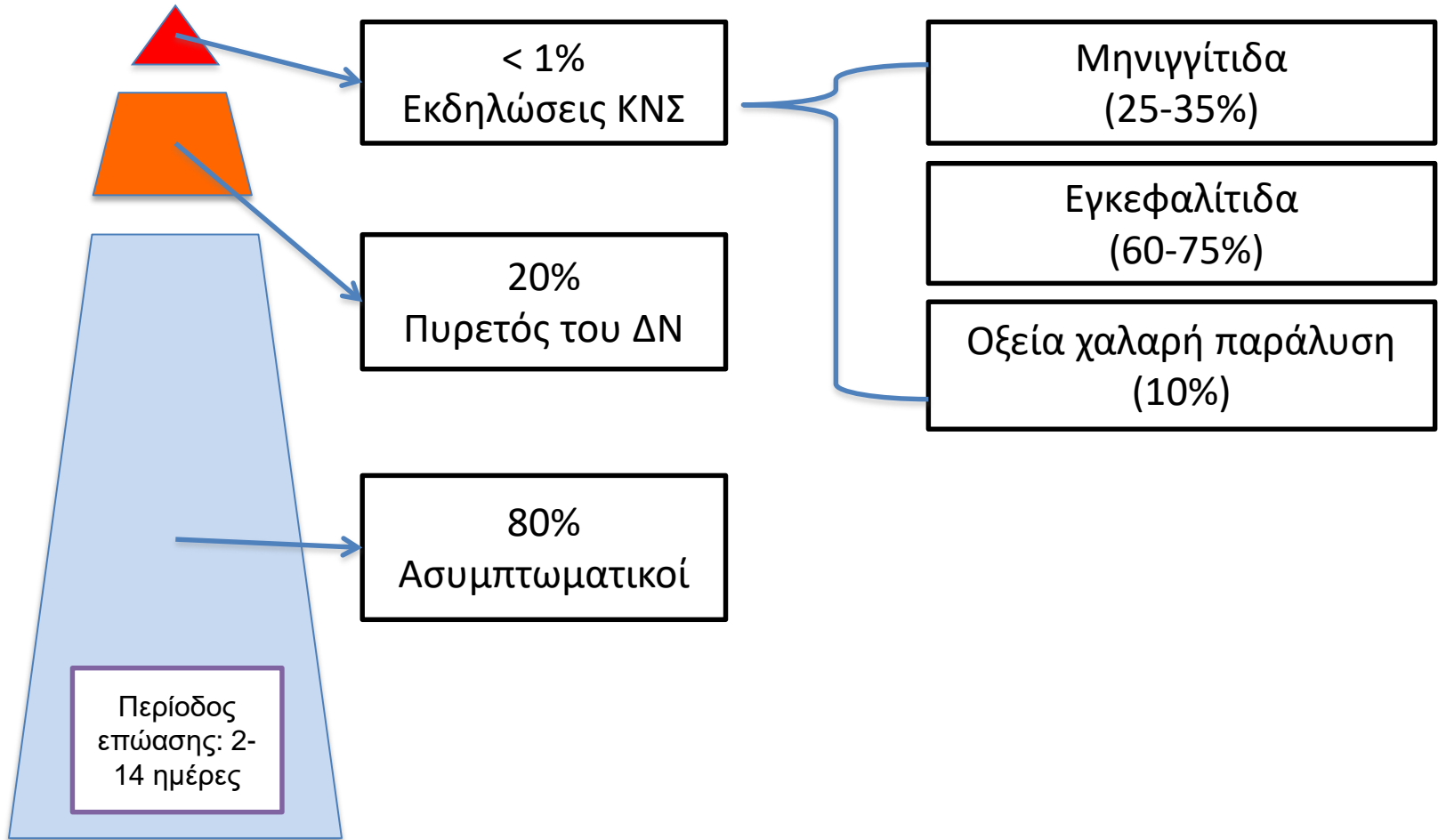
- Ποιά είναι η καλύτερη αντιμετώπιση;
 1. Vidarabine 30 mg/Kg/24ωρο
 2. Κεφτριαξόνη 2 gr/12ωρο για 10 ημέρες
 3. Ακυκλοβίρη 10mg/Kg/8ωρο
 4. Αμπικιλίνη 12 gr/24ωρο
 5. Αντιφυματική αγωγή

Ιός Δυτικού Νείλου

- Τα άγρια πτηνά είναι η φυσική δεξαμενή του ιού (Υψηλή ιαιμία)
- Μετάδοση μέσω δάγκματος μολυσμένων κουνουπίων (*Culex spp.*)
- Οι άνθρωποι / τα ιπποειδή θεωρούνται ευκαιριακοί ξενιστές (Χαμηλή ιαιμία) – αδιέξοδοι ξενιστές



Κλινικές Εκδηλώσεις



Εργαστηριακή Διάγνωση

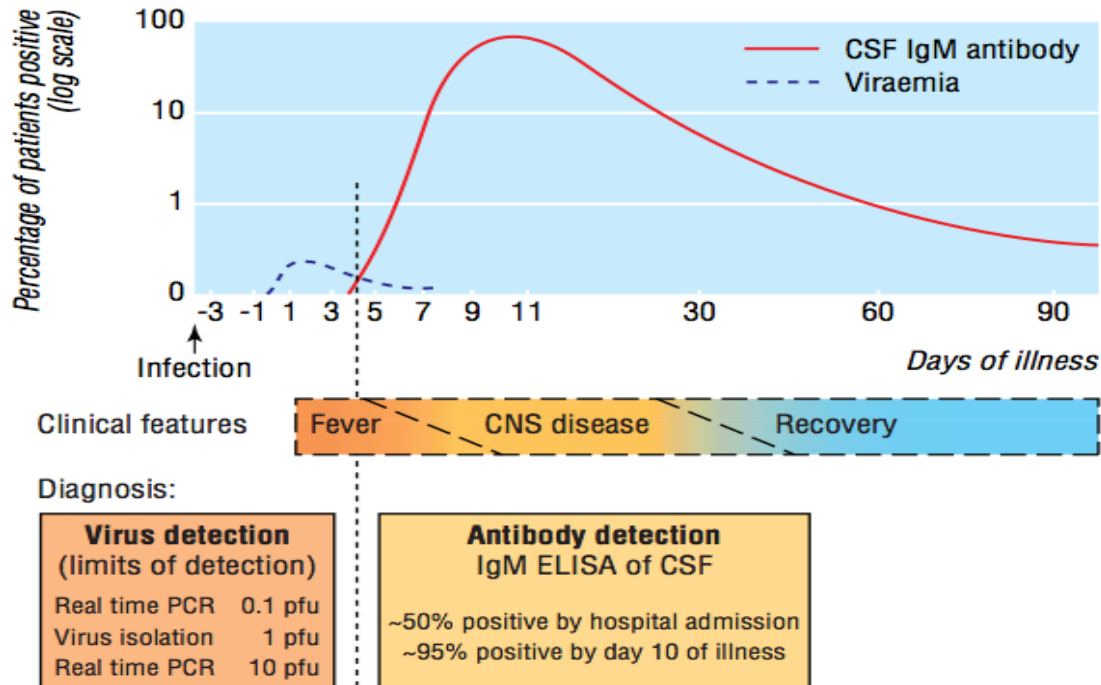


Fig 3 Clinical course of West Nile encephalitis: viraemia, development of antibody, implications for diagnosis. Limits of virus detection are expressed as plaque forming units (pfu)/100 μl; human viraemia is thought to be <10 pfu/100 μl. First day of fever is taken as first day of illness; most patients are not admitted to hospital until day 3-5 of illness

Εργαστηριακή Διάγνωση

- **ENY:** Λευκοκυττάρωση, αυξημένη πρωτεΐνη, συνήθως φυσιολογικές τιμές γλυκόζης
- **IgM στον ορό ή υψηλός τίτλος IgG σε διαδοχικά δείγματα ορών** (> τέσσερις φορές αύξηση του τίτλου)
- **IgM στο ENY** – Υποδηλώνει συμμετοχή του ΚΝΣ στην λοίμωξη αφού αυτή η κατηγορία αντισωμάτων δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- Ασθενείς που έχουν εμβολιασθεί το προηγούμενο διάστημα με εμβόλια κατά άλλων Φλαβοϊών (π.χ. Κίτρινος πυρετός, Ιαπωνική εγκεφαλίτιδα) ή έχουν νοσήσει από αυτούς, μπορεί να εμφανίσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (IgM) λόγω διασταυρούμενης ανοσολογικής απάντησης