

# Bakterijski meningitis

## Uvod

- ▶ Meningitis je upala zaštitnih ovojnica koje obavijaju mozak i kičmenu moždinu, a koje poznajemo i kao moždane ovojnice.
- ▶ Uzročnici: virusi, bakterije, drugi mikroorganizmi, rjeđe lijekovi.



## Etiologija bakterijskog meningitisa

Starost djeteta	Uzročnik
0 do 4 nedelje	Streptococcus agalacticae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus, Salmonella
1 do 3 mjeseca	Streptococcus agalacticae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis
3 mjeseca do 18 godina	Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis
18 godina do 50 godina	Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes

## Patogeneza bakterijskih meningitisa

Patogeneza	Faktori virulencije uzročnika	Odbrambeni mehanizmi
Kolonizacija sluznica	Fimbrije, polisaharidna kapsula, IgA proteaze	Epitel sluznica, aktivnost cilija, sekretorni IgA, antikapsularna At
Sistemska invazija i opstanak uzročnika u vaskularnom sistemu	Transepitelni transport, polisaharidna kapsula	Komplement
Invazija CNS-a	Fimbrije, adhezijski receptori, intramonocitni transport	Krvno-moždana barijera
Opstanak uzročnika u CNS-u	Neograničeno razmnožavanje mikroorganizama s polisaharidnom kapsulom	Funkcionalna nesposobnost neutrofilnih leukocita

Prilikom infekcije patogenim mikroorganizama dolazi do kolonizacije sluznice nazofarinksa zahvaljujući određenim faktorima virulencije uzročnika: fimbrije, polisaharidna kapsula, IgA proteaze koje razlažu sekretorni IgA. Odbrambeni mehanizmi, koji sprečavaju prodor mikroorganizama, su epitel sluznica, aktivnost cilija, sekretorni IgA, antikapsularna At. Potom dolazi do sistemska invazija i opstanaka uzročnika u vaskularnom sistemu. Odbrambeni mehanizam čini krvno moždana barijera. U CNS-u dolazi do Neograničeno razmnožavanje mikroorganizama s polisaharidnom kapsulom.

### Patofiziološki i patogenetski mehanizmi oštećenja CNS-a

Indukcija upalne reakcije u CNS-u
Oštećenje krvno-moždane barijere
Povišenje intrakranijalnog pritiska
Promjena protoka krvi kroz mozak
Oštećenja neurona

U CNS-u dolazi do indukcije upalne reakcije. Djelovanjem medijatora upale dolazi do oštećenja krvno-moždane barijere i promjene sastava cerebrospinalne tekućine, zbog promjene transporta jona i molekula. Zbog nakupljanja upalnog eksudata dolazi i do po povišenja intrakranijalnog pritiska, a dejstvom medijatora upale formiraju se zone infarcije uz oštećenje neurona.

## Znaci i simptomi bolesti

- ▶ Najčešći- intenzivna glavobolja uz ukočenost vrata (kod starijih pacijenata)
- ▶ Fotofobija i fonofobija
- ▶ Napeta fontanela, razdražljivost (kod dojenčadi)
- ▶ Osip na koži (meningokokni meningitis)

## Klasična trijada simptoma

- ▶ ukočenost vrata
- ▶ visoka tjelesna temperatura
- ▶ promijenjeno stanje svijesti

Navedna klasična trijada simptoma se ipak javlja u samo 44–46 % slučajeva.



## Komplikacije

- ▶ Sepsa
- ▶ Hipotenzija, aritmije, hipotermija, DIK
- ▶ Krvarenje u nadbubrežne žlijezde- Waterhouse-Friderichsenov sindrom
- ▶ Edem mozga, hernijacija moždanih hemisfera, hidrocefalus, cerebralna venska tromboza

## Gangrena

- ▶ Charlotte Cleverley Bisman je u dojenačkom periodu oboljela od meningokoknog meningitisa. Osip je progredirao u gangrenu, nakon čega je urađena amputacija sva četiri ekstremiteta. Djevojčica je preživjela i danas je na naslovnoj strani u kampanji vakcinisanja protiv meningokoknog meningitisa na Novom Zelandu.



## Dijagnoza

- ▶ Klinička slika
- ▶ Laboratorijski nalazi (visoka SE i CRP)
- ▶ Lumbalna punkcija- kontraindikacije: u slučaju tumorske mase ili apscesa mozga zbog mogućnosti hernijacije mozga.
- ▶ Ako postoji sumnja na povišen IKP (potvrđen edem palpule očnog živca)– učiniti CT endokranijuma ili magnetsku rezonancu endokranijuma (MR).

## Lumbalna punkcija

Zamućen izgled likvora

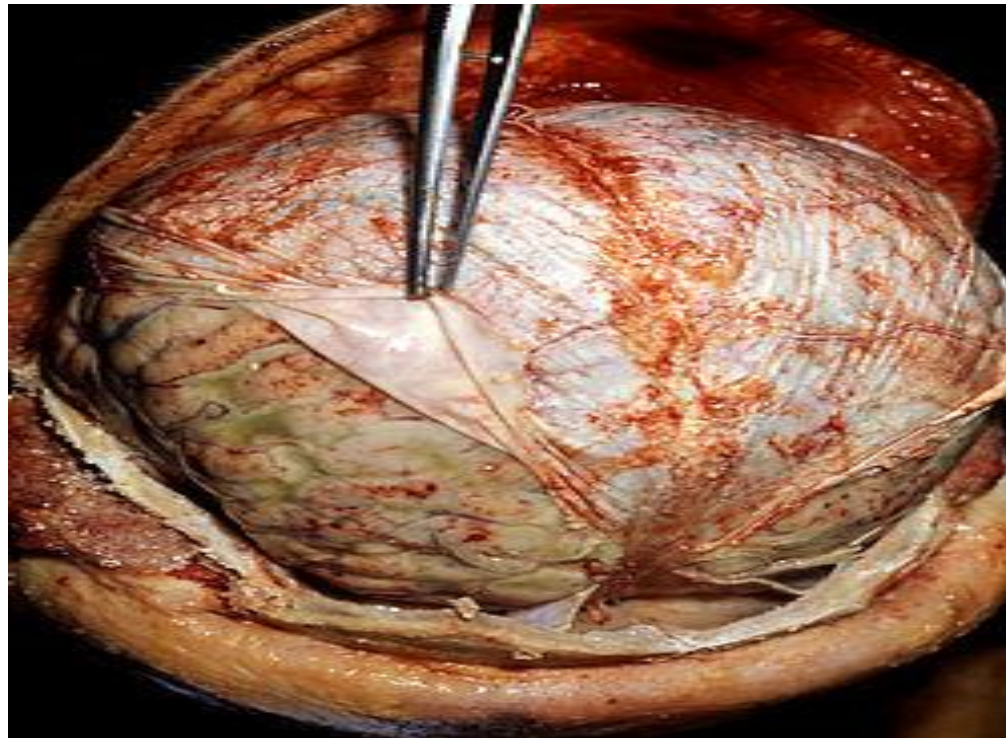


## Likvor

- ▶ Normalna vrijednost glukoza u cerebrospinalnoj tečnosti je 2,22-4,44 mmol/L odn. 60% serumske vrijednosti.
- ▶ Normalna vrijednost proteina u CST je 0,15-0,45g/L
- ▶ Normalna vrijednost hlorida u CST je 118-132 mmol/L
- ▶ Kod bakterijskog meningitisa vrijednost glukoze u CST je SNIŽENA, vrijednost proteina u CST je POVIŠENA i prisutna je pleocitoza. U 90% slučajeva u pitanju je neutrofilna pleocitoza, a u 10% slučajeva limfocitna pleocitoza. Značajan broj ćelija u CST je >10-20/mm<sup>3</sup>
- ▶ Nakon uzimanja likvora potrebno je uzeti uzorak likvora na kulturu bakterija i antibiogram.
- ▶ Bojenje po Gramu iz kulture pokazuje Gram negativne (ružičaste) bakterije, često u parovima



Obdukcijski nalaz pacijenta umrlog od pneumokoknog meningitisa. Ispod prve moždane ovojnice (*dure mater*) odmaknute pincetom, vidljive su gnojne nakupine (zelenkasto) i lokalizovana mjesta krvarenja (crveno).



### Principi terapije bakterijskih meningitisa



- ▶ Antibiotici širokog spektra
- ▶ Infuzija tečnosti i elektrolita
- ▶ Antipiretici
- ▶ Antikonvulzivna terapija (lorazepam 0.1 mg/kg IV, phenobarbiton 15 mg/kg IV)
- ▶ Antiedematozna terapija Manitol 0.5-1g/kg i.v.
- ▶ Dexason 0,25 mg/kg i.v. na 6 sati- se daje obično prije prve doze antibiotika i to samo kod dojenčadi radi prevencije hidrocefalusa; ne daje se rutinski

## Empirijsko liječenje antibioticima

- ▶ Treba započeti odmah
- ▶ Može se izabrati na osnovu starosti pacijenta

### *Novorođenčad*

- ▶ Ampicillin (Penbritin) 100 mg/kg **plus** cefotaxime (Tolycar) 50 mg/kg i.v. na 6h **ili**
- ▶ Ampicillin 100 mg/kg **plus** aminoglikozidi (gentamicin 2.5 mg/kg ili tobramycin 2.5 mg/kg) na 8h

### *Djeca do 23 mjeseca*

- ▶ Cephalosporini treće generacije (ceftriaxone 75-100 mg/kg na 12-24h ili cefotaxime 75-100 mg/kg na 6-8h **plus** Vancomycin 15 mg/kg na 6h

### *Djeca starija od dvije godine*

- ▶ Ceftriaxone 75-100 mg/kg na 12-24h **ili** cefotaxime 75-100 mg/kg na 6-8h **plus** Vancomycin 15 mg/kg na 6h

### *Imunokompromitovani pacijenti*

- ▶ Cephalosporini treće generacije (ceftriaxone 2 g q12h ili cefotaxime 2 g q4-6h) **plus** Vancomycin 15 mg/kg na 8h
- ▶ **plus** ampicillin 2 g na 4h

### *Djeca sa penetrantnim povredama glave ili djeca sa VP shuntom*

- ▶ Vancomycin 15 mg/kg na 8h **plus** cefepime 2 g na 8h **ili** ceftazidime 2 g na 8h
- ▶ **plus** meropenem 2 g na 8h

## Specifična antimikrobna terapija

Uzročnik	Prvi izbor antibiotika	Drugi izbor antibiotika
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Beta laktamaza negativan	Ampicilin	Ceftriakson ili cefotaksim, ili cefepim, ili hloramfenikol
Beta laktamaza pozitivan	Ceftriakson ili cefotaksim	cefepim, ili hloramfenikol ili meropenem ili aztreonam
<i>Neisseria meningitidis</i>		
penicilin MIK < 0,1 mg/L	Penicilin G ili Ampicilin	Ceftriakson ili cefotaksim, ili hloramfenikol
penicilin MIK 0,1-1,0 mg/L	Ceftriakson ili cefotaksim	meropenem ili vankomicin
Beta laktamaza pozitivna	Meropenem	

## Specifična antimikrobna terapija

Uzročnik	Prvi izbor antibiotika	Drugi izbor antibiotika
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
penicilin MIK < 0,1 mg/L	Penicilin G	Ceftriakson ili cefotaksim, ili hloramfenikol
penicilin MIK 0,1-1,0 mg/L	Ceftriakson ili cefotaksim	meropenem ili vankomicin
penicilin MIK > 2 mg/L	Ceftriakson ili cefotaksim + Vankomicin + rimfampicin	meropenem
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ceftriakson ili cefotaksim + aminoglikozid i.v.	Aztreonam ili meropenem ili ciprofloksacin ili trimetoprim sulfometoksazol
<i>Salmonella</i>	Ceftriakson ili ceftazidim, ili hloramfenikol	ciprofloksacin ili trimetoprim sulfometoksazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + aminoglikozid i.v.	Azlocilin- mezlocilin+aminoglikozid i.v., i.tek. ili piperacilin- tikarcilin+aminoglikozid i.v., ciproflosacin+ aminoglikozid i.v., meropenem+ aminoglikozid i.v.



## Specifična antimikrobna terapija

Uzročnik	Prvi izbor antibiotika	Drugi izbor antibiotika
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilin+gentamicin	meropenem ili trimetoprim sulfometoksazol
<i>Streptococcus agalacticae</i>	Ampicilin ili penicilin G +gentamicin	Ceftriakson ili cefotaksim + gentamicin ili Vankomicin + gentamicin
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<b>MSAA</b>	Penicilin G ili kloksacilin	Vankomicin
<b>MRSA</b>	Vankomicin + rimfampicin	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vankomicin + rimfampicin	

## Osnovni princip terapije

- ▶ Pratiti opšte stanje bolesnika
- ▶ Trećeg, sedmog i 14. dana od početka terapije uraditi kontrolnu lumbalnu punkciju radi procjene terapijskog efekta.

## Hemoprofilaksa bakterijskog meningitisa

Uzročnik	Antibiotik
Haemophilus influenzae	Rimfampicin 20 mg/kg/dan per os tokom 4 dana
Neisseria meningitidis	Rimfampicin 10 mg/kg/dan per os podijeljeno u dvije doze tokom 2 dana ili Ceftriakson Odrasli 1x 250 mg i.m. Djeca 1x 125 mg i.m.

## **Aktivna imunoprofilaksa bakterijskog meningitisa**

- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ Vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tip b u preko 90% slučajeva sprječava razvoj meningitisa
- ▶ *Neisseria meningitidis*: postoje vakcije protiv sojeva A i C ali one su bez većeg značaja jer je u većini slučajeva uzročnik meningitisa soj B.
- ▶ Vakcina protiv *Streptococcus pneumoniae* primijenjuje se za zaštitu rizičnih grupa pacijenata (starijih osoba, hroničnih bolesnika, pacijenata na imunosupresivnoj terapiji).

## **Posljedice bakterijskog meningitisa**

- ▶ Posljedice bakterijskog meningitisa su prema jednom britanskom istraživanju slijedeće:
- ▶ Jedno od troje oboljele djece kasnije će imati problema sa mentalnim zdravljem, učenjem ili dijagnostikovanu epilepsiju, a svako peto dijete imaće problema u ponašanju.
- ▶ Pet puta više šansi da u kasnijim godinama razviju probleme u komunikaciji
- ▶ Oštećenje sluha
- ▶ Kod malog broja ispitane dece uticao je i na koeficijent inteligencije.

## **Zaključak**

Odmah započeti empirijsku antibiotsku terapiju prema starosti pacijenta i prema mogućem najvjerovatnijem uzročniku. Ne čekati nalaz kulture likvora radi započinjanja terapije. U većini slučajeva dati Longaceph i.v. Kod težih oblika bakterijskog meningitisa ili po dobijanju nalaza kulture likvora može se dodati i Vankomicin i.v. Obavezno uključiti simptomatsku terapiju, po potrebi antikonvulzivnu terapiju. Dexason primijeniti samo kod dojenčadi radi prevencije hidrocefalusa. Raditi kontrolne lumbalne punkcije treći, sedmi i 14.dan od započinjanja terapije uz praćenje opšteg stanja pacijenta.