

Η αξιολόγηση των ευρημάτων του ΕΝΥ και της αναγκαιότητας της ΟΝΠ με την συμβολή της PCR για την ανίχνευση εντεροϊών στο ΕΝΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΤΟΥ ΣΤΕΦΟΥ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2013

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή Παιδιατρικής και Διευθυντή της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Ανδρέα Φρετζάγια, για την επίβλεψη της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, η οποία δε θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς την πολύτιμη συμβολή και ηθική του υποστήριξη. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα, τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Ανδρέα Κωνσταντόπουλο και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αχιλλέα Αττιλάκο, για την ενθάρρυνση και τη βοήθειά τους.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και Δάσκαλό μου, κ. Θεμιστοκλή Καρπάθιο, στην υπό τη Διεύθυνσή του Β΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, ολοκλήρωσα σημαντικό μέρος της ειδίκευσής μου στην Παιδιατρική. Τέλος, οφείλω ιδιαίτερη μνεία στον εκλιπόντα Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Πέτρο Ζέη, για την υποστήριξή του.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΜΑ: Η αξιολόγηση των ευρημάτων του ΕΝΥ και της αναγκαιότητας της ΟΝΠ με την συμβολή της PCR για την ανίχνευση εντεροϊών στο ΕΝΥ.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: Στέφος Ευστάθιος

Ημερομηνία αίτησης υποψηφίου διδάκτορα: Ιούλιος 2001

Ημερομηνία σύστασης τριμελούς επιτροπής: 6/2/2002

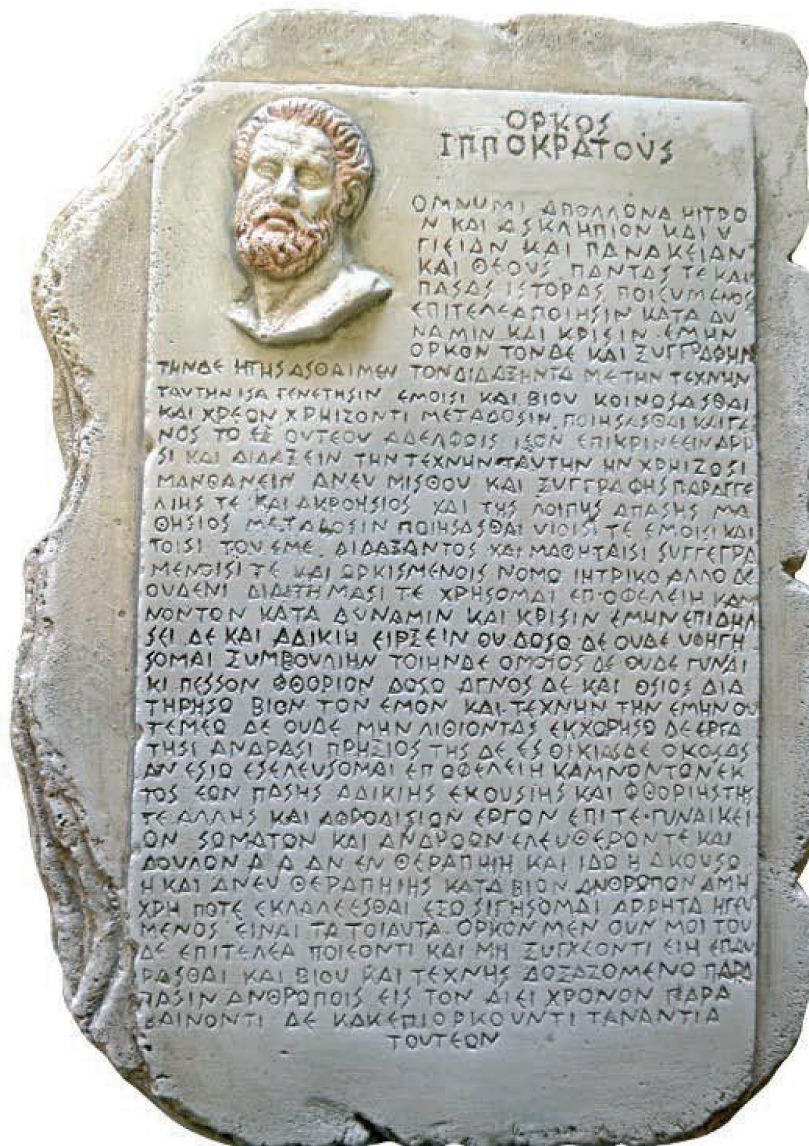
Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 1/2/2013

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Φρετζάγιας Ανδρέας,
*Καθηγητής - Διευθυντής της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών*
2. Κωνσταντόπουλος Ανδρέας,
Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Αττιλάκος Αχιλλέας,
*Επίκουρος Καθηγητής της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών*

Μέλη επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Φρετζάγιας Ανδρέας,
*Καθηγητής - Διευθυντής της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών*
2. Κωνσταντόπουλος Ανδρέας,
Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Παπαδημητρίου Αναστάσιος,
*Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών*
4. Αττιλάκος Αχιλλέας,
*Επίκουρος Καθηγητής της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών*
5. Βρυώνη Γεωργία,
Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
6. Ντινόπουλος Αργύριος,
*Επίκουρος Καθηγητής Παιδονευρολογίας
της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών*
7. Πρίφτης Κωνσταντίνος,
*Επίκουρος Καθηγητής Παιδοπνευμονολογίας
της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών*



Βιογραφικό Σημείωμα

Ονοματεπώνυμο: Στέφος Ευστάθιος
 Ημ/νία γέννησης: 17-01-1968
 Διεύθυνση: Πινότση 7, Αθήνα 11741
 Τηλέφωνο: 210 69.17.265, 6977 395661

Σπουδές - Απασχόληση

1985	Απολυτήριο Λυκείου
1985-1992	Φοίτηση στην Ιατρική σχολή του Παν/μίου Αθηνών
1992	Πτυχίο Ιατρικής σχολής με βαθμό 'Λίαν καλώς'
1993-1994	Υπηρεσία υπαίθρου Π.Ι Χατζή Μεσσηνίας
1996-1998	Ειδικότητα Παιδιατρικής, Νοσοκομείο Βόλου Παιδιατρική Κλινική
1999-2002	Ειδικότητα Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Π&Α Κυριακού»
02-2002	Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Παιδιατρικής
07/2002-07/2004	Εξειδίκευση στην Παιδιατρική Εντατικολογία, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Παίδων Νοσοκομείο, Παίδων «Π&Α Κυριακού»
07/2004-02/2005	Επιστημονικός Υπεύθυνος της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Μαιευτηρίου Μητέρα
03/2005-02/2006	Μονάδα μεταφοράς νεογνών του Ε.Κ.Α.Β
Μάιος 2006	Επιμελητής Β΄ στη Γ΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης εντατικολογίας Οκτωβριος 2007

Ξένες Γλώσσες

Καλή γνώση Γερμανικών
 Καλή γνώση Αγγλικών (Cambrige first certificate Lower)
 Καλή γνώση χειρισμού ηλεκτρονικών υπολογιστών

Ανακοινώσεις σε Συνέδρια

1. Μουστάκη Μ, Φρετζάγιας Α, **Στέφος Ε**, Γουργιώτης Δ, Μαρκουλάτος Π, Χορευτή Ε., Κωνσταντόπουλος Α. Αξιολόγηση της συμβολής της PCR για εντεροϊούς στη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2003
2. Μουστάκη Μαρία, **Στέφος Ευστάθιος**, Μπόνου Πιπίνα, Σκαρδούτσου Αγγελική, Κωνσταντόπουλος Ανδρέας. Μεταβολές στην επίπτωση των απύρετων σπασμών στην Αττική σε μία δεκαετία 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2003.
3. Τσουκάτου Θεανώ, Σερβιτζόγλου Μαρίνα, Σταμπουλή Στέλλα, **Στέφος Ε.**, Κωνσταντόπουλος Α. Incontinentia Pigmenti. Εκρωτική εκτοδερμική δυσπλασία Περιγραφή περίπτωσης 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2003.
4. Τσουκάτου Θ, Σερβιτζόγλου Μ, Γεωργίου Ν, **Στέφος Ε.**, Καρπάθιος Θ. Νεογνική ακμή 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κρήτη, Ιούνιος 2001.
5. Φιλιππία Νικολάου, Φελίσια Κακαβά, **Ευστάθιος Στέφος**, Δημήτριος Γκιώνης, Ιωάννης Παπαδάτος. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και εκτίμηση της αναγκαιότητας για δεύτερο CT εγκεφάλου 91^ο Πανελλήνιο συνέδριο εντατικής θεραπείας Αθήνα Οκτώβριος 2003.
6. Αναργυρούλα Πρεζεράκου, Αριστούλα Πατσούρα, **Ευστάθιος Στέφος**, Παπαδάτος Ιωάννης. Μυοκαρδίτιδες-Μυοκαρδιοπάθειες Εμπειρία 15 χρόνων στη Μ.Ε.Θ. 91^ο Πανελλήνιο συνέδριο εντατικής θεραπείας Αθήνα Οκτώβριος 2003.
7. Anargyroula Prezerakou Aristoyla Patsoura, **E. Stefanos**, I. Papadatos Severe cutaneous reactions (SCR) in children –a review of fifteen years in our picu 14th ESPNIC Medical and Nursing Annual Congress Athens November 2003.
8. F. Nikolaou, **E. Stefanos**, F. Kakava, K. Papazoglou, I. Papadatos. Risk factors and outcome of pediatric head trauma. 14th ESPNIC Medical and Nursing Annual Congress Athens November 2003
9. Anargyroula Prezerakou, Patsoura Aristoyla, **E. Stefanos**, I. Papadatos. Multiple organ dysfunction syndrome in children- A review of five years in our picu 14th ESPNIC Medical and Nursing annual congress Athens November 2003
10. Πρεζεράκου Αναργυρούλα, Πατσούρα Αριστεά, **Στέφος Ευστάθιος**, Ουρανή Εύα, Γκιώνης Δημήτριος, Παπαδάτος Ιωάννης. ΜΕΘ, Νοσοκομείο Παίδων Αγλαΐα Κυριακού. Παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία εμπειρία πέντε ετών στή μονάδα μας 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο Κρήτη Μάιος 2004.
11. Ηλιάδης Ανδρέας, Πατσούρα Αριστεά, **Στέφος Στάθης**, Σιδερά Γεωργία, Γκιώνης Δημήτριος. ΜΕΘ, Νοσοκομείο Παίδων Αγλαΐα Κυριακού. Σύστημα ελέγχου και αξιολόγησης αιμοδυναμικού και καρδιοπνευμονικού προφίλ σε παιδιατρικούς ασθενείς. 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κρήτη Μάιος 2004.

12. Georgia Sideri, Vasilopoylos A, Aristea Patsoyra, **Stefos E**, E Oyrani, Papadatos J. Paediatric intensive care unit, Children Hospital "P & A Kyriakoy" Athens Greece.
Effect of intravenoys administration MgSO₄ on children with severe bronchospasm. 15th ESPNIC London, September 2004
13. Georgia Sideri, Vasilopoulos A., Oyrani E, Nikolaou F, **Stefos Efstathios**, Iliadis A., Patsoura A, Prezerakou A, Papadatos J. Electrolytes levels on admission in patients with severe head injury. 15 th ESPNIC London, September 2004.
14. M. Servitzogloy, K. Voudris, **Stefos E.**, H. Vagiakoy, Y. Dimitriou, A. Skardoutsou. 2nd University Departments of Pediatrics Children' s Hospital "P & A Kyriakou". Clinical characteristics and outcome of G reek children with the first episode of febrile seizures EUROPEDIATRICS October 2003 Prague.

Περίληψεις σε πρακτικά συνεδρίων

1. Μουστάκη Μ., **Στέφος Ε.**, Φρετζάγιας Α., Μάλλιου Α., Φρετζάγιας Α. Επιπλοκές μετά από υπερηβική παρακέντηση σε παιδιά με ουδετεροπενία. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2002.
2. Μουστάκη Μ, Λιάπη Ε, Σιώκου Ε, Σαλαπάτα Μ, **Στέφος Ε.**, Κωνσταντόπουλος Α. Αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας σε σχέση με την κλινική βαρύτητα σε νοσηλευόμενα παιδιά 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2002.
3. **Στέφος Ε.**, Ψαρομμάτης Ι., Μπόνου Π., Παπάζογλου Κ., Ξένου Ι., Ταπραντζή Π.. Λαρυγγγομαλακία συνδυασμένη με βαριά γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και βαριά υπερκαπνία 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2002.
4. **Στέφος Ε.**, Γκιώνης Δ, Στενού Α, Παπαδάτος Ι. Σπλαγχνική Λεισμανίαση με κλινική προβολή σπηπτικού Shock. 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, Ιούνιος 2002.
5. Βασιλόπουλος Αθανάσιος, Σιδερά Γεωργία, Πατσούρα Αριστέα, Ουρανή Εύα, **Στέφος Ευστάθιος**, Παπαδάτος Ιωάννης. Ενδοφλέβια χορήγηση Μαγνησίου 25% στην αντιμετώπιση βαρέων επεισοδίων βρογχόσπασμου.
6. Τάσιος Ι., Aiuti Alesandro, **Στέφος Ευστάθιος**, Ταπραντζή Π., Βασιλόπουλος Αθ. Τσουνάκης Στ., Παπάζογλου Κ. Σαξώνη Φωτεινή. Αλλεργιολογικό τμήμα, ΠΠΚ, ΜΕΘ, ΒΠΠΚ Νοσοκομείο Παίδων Π&Α Κυριακού Αθήνα, San Raffaello Telethon Institute for Gene Therapy, Istituto Scientifico HS Raffaele Milano. Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια οφειλόμενη σε επιβραδυνόμενου τύπου ανεπάρκεια της απαμινάσης της αδενοσίνης.

Εισηγήσεις σε σεμινάρια

1. **Στέφος Ευστάθιος**. Περιποίηση παιδικού δέρματος. Οι ειδικευόμενοι στο προσκήνιο Αθήνα Ιούνιος 2001
2. **Στέφος Ευστάθιος** Μικροβιακές Μηνιγγίτιδες 171 Σεμινάριο επείγουσας και εντατικής παιδιατρικής Μ.Ε.Θ Νοσοκομείου Παίδων Π και Α. Κυριακού Αθήνα Οκτώβριος 2003
3. 2^η ΗΜΕΡΙΔΑ Η ΑΝΑΝΗΨΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕΘ Νοσοκομείου Παίδων Π&Α Κυριακού 2004
4. **Στέφος Ευστάθιος**. Λοιμώξεις έξω γεννητικών οργάνων στα παιδιά και τους εφήβους. Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης 3η Παιδιατρική Πανεπιστημιακή κλινική Φεβρουάριος 2006 Αττικών νοσοκομείο.
5. **Στέφος Ευστάθιος**. Διαγνωστική προσέγγιση του παιδιού με καθυστέρηση του ρυθμού αύξησης: διατροφικά αιτια Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης, 3^η Παιδιατρική Πανεπιστημιακή κλινική Μαρτίος 2010 Αττικών νοσοκομείο.

Πρακτικά σεμιναρίων

- **Στέφος Ευστάθιος**. Περιποίηση παιδικού δέρματος. Πρακτικά Παιδιατρικά Θέματα Αθήνα Β Πανεπιστημιακή Παιδιατρική κλινική Παν/μίου Αθηνών Ιούνιος 2001
- **Στέφος Ευστάθιος**. Μικροβιακές Μηνιγγίτιδες 171 Σεμινάριο επείγουσας και εντατικής παιδιατρικής Μ.Ε.Θ νοσοκομείου παίδων Π και Α. Κυριακού Αθήνα Οκτώβριος 2003
- **Στέφος Ευστάθιος**. Λοιμώξεις έξω γεννητικών οργάνων στα παιδιά και τους εφήβους. Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης 3η Παιδιατρική Πανεπιστημιακή κλινική Φεβρουάριος 2006 Αττικών νοσοκομείο.
- **Στέφος Ευστάθιος**. Διαγνωστική προσέγγιση του παιδιού με καθυστέρηση του ρυθμού αύξησης: διατροφικά αιτια Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης 3^η Παιδιατρική Πανεπιστημιακή κλινική Μαρτίος 2010 Αττικών νοσοκομείο.

Δημοσιεύσεις

- Φ. Κακαβά, **Στέφος Ε.**, Πρεζεράκου Α, Δαρζέντας Α, Βασιλόπουλος Α, Βρέφος με βαριά σταφυλοκοκκική πνευμονία. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ Ιούλιος – Αύγουστος 2004.
- Moustaki M., **Stefos E.**, Malliou C., Fretzagias A Complications of suprapubic aspirationC in transiently neutropenic childrenPediatric Emergency Care 2007 Nov;23 823-5.
- Uveitis an isolated post streptococcal syndrome Fretzagias A, Moustaki M, **Stefos E.**, Dermitzaki E, Nicolaidou P, Annual Trop Paediatr.2010;30(2)153-5

- Is there an association between wheezing and pneumonia Moustaki M, Nicolaidou P, **Stefos E.**, Vlachou V, Patsouri P, Fretzagias A, Allerg Immunopathol (Madrid) 2010 Jan;Feb;4-7 Epub 2009 Oct 21
- Splitting the dose of BCG vaccination a naive practice syndrome Fretzagias A, Moustaki M, **Stefos E.**, Nicolaidou P, Annual Trop Paediatr. 2009 Sept;29(3):243-5
- Differential Diagnosis of Meningococcal Meningitis Based on Common Clinical Laboratory Findings Are There Criterion Standards Fretzagias A, Moustaki M, **Stefos E.**, ETC Infectious Diseases in Clinical Practice 18(4):253-257, July 2010.

Εκπαιδευτικό Έργο

Μαθήματα στους φοιτητές του τριμήνου Παιδιατρικής της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (2006 έως σήμερα).

περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	7-11
 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	 14-87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΕΙΔΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ-ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ PCR ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6Α ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6Β ΙΟΛΟΓΙΑ ΕΝΤΕΡΟΙΩΝ	 62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΙΟΓΕΝΟΥΣ-ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	 82
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	 88
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	106
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ	111

κεφάλαιο 1^ο

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Από την πρώτη πραγματική της αναγνώριση σαν νόσου το 1805, μέχρι και τις αρχές του 1900, η βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα ήταν 100% θανατηφόρος. Πρώτος ο Simon Flexner πρόλαβε μερικούς θανάτους χρησιμοποιώντας αντιμηνιγγιτιδικό ορό για έγχυση στις κοιλίες του εγκεφάλου, αλλά ουσιαστικά η κλινική έκβαση της νόσου δεν άλλαξε παρά μόνο όταν τα αντιβιοτικά μπήκαν στη κλινική πράξη.

Οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος παρά τις σημαντικές προόδους στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τους εξακολουθούν ακόμη και σήμερα να προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι μακροχρόνιες συνέπειες και η μόνιμη αναπηρία μπορεί να υπάρξουν ακόμη και σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται από την αρχή με επιτυχία.

Όπως όλοι γνωρίζουμε στις κοιλότητες του εγκεφάλου και τον υπαραχνοειδή χώρο κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό που παράγεται στο χοριοειδές πλέγμα. Παρατηρώντας τον υπαραχνοειδή χώρο από ανοσολογική άποψη, ο υπαραχνοειδής χώρος δεν έχει φυσιολογική χλωρίδα και είναι στείρος μικροβίων, αποτελεί μία μοναδική περιοχή που ανήκει όπως και ο εγκέφαλος στις επονομαζόμενες ανοσολογικά ιδιαίτερες περιοχές. Την ιδιαιτερότητα του αυτή την αποκτά ο υπαραχνοειδής χώρος με τα εξής χαρακτηριστικά:

1. Απουσιάζει εντελώς ένα οργανωμένο λεμφικό αποχετευτικό σύστημα,
2. Απουσιάζουν οι διαλυτοί υποδοχείς (PRs, παράγοντες συμπληρώματος) που αναγνωρίζουν τα βακτηρίδια και προάγουν τη απομάκρυνση τους από τα φαγοκύτταρα.
3. Υπάρχει ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός που παρέχει προστασία τόσο ανατομική όσο και λειτουργική. Αυτός σχηματίζεται κυρίως από κύτταρα ενδοθηλιακά αλλά και αστροκύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα που έχουν μεταξύ τους εξαιρετικά στέρεες συνδέσεις. Έτσι δεν επιτρέπεται η διόδος στο ENY μικροβίων και τοξινών που κυκλοφορούν στο αίμα.
4. Το ίδιο το ENY περιέχει μία σειρά παραγόντων ανοσορυθμιστικών και ανοσοκατασταλτικών που περιορίζουν τη ανοσολογική απάντηση απέναντι στους λοιμολογικούς παράγοντες.

Δεν έχει ακόμη απολύτως διευκρινιστεί το πώς οι παθογόνοι μικροοργανισμοί διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Φαίνεται ότι οι μικροοργανισμοί διέρχονται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό με τους εξής μηχανισμούς: διακυτταρικά, παρακυτταρικά και με μηχανισμό δούρειου ίππου. Με διακυτταρικό μηχανισμό εισέρχονται ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Β, το κολοβακτηρίδιο. Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι στο μηχανισμό διόδου μετέχει μηχανισμός αλληλεπίδρασης του βακτηρίου με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης του ξενιστή.

Η καλύτερη γνώση της παθοφυσιολογίας και των ανοσολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στις λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος μας παρέχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνουμε θεραπευτικά βελτιώνοντας όχι μόνο τα ποσοστά επιβίωσης των παιδιών αλλά και να μηδενίζουμε όλες τις απώτερες επιπλοκές.

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος από μικροοργανισμούς δηλαδή ιούς και βακτήρια και οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που αυτή συνεπάγεται παρουσιάζει ομοιότητες αλλά και διαφορές. Η ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι σαφώς μεγαλύτερη στην περίπτωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας αλλά και στις δύο ο βασικός μηχανισμός παραμένει ο ίδιος.

Η κλινική εκδήλωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας προϋποθέτει την είσοδο των βακτηρίων στο ΚΝΣ και την αλληλεπίδραση των προϊόντων λύσης των βακτηριδίων με το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή. Αυτή η αλληλεπίδραση επηρεάζει τόσο τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όσο και την ακεραιότητα των ίδιων των κυττάρων.

Τα προϊόντα λύσης του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων (πεπτιδογλυκάνες από τα gram(+) βακτηρίδια και ολιγοπολυσακχαρίτες από τα gram(-)), όπως φαίνεται από τις μελέτες με πειραματόζωα, αποτελούν σημαντικά συστατικά τόσο για την επαγωγή της φλεγμονώδους αντίδρασης, όσο και για τη λύση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Όπως έχει δειχθεί σε πειραματικό επίπεδο, κεκαθαρμένο εκχύλισμα από το κυτταρικό τοίχωμα των βακτηριδίων, αλλά όχι από την πολυσακχαριδική κάψα προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση όπως και ο ακέραιος πνευμονιόκοκκος, εάν γίνει έγχυση τους στη μεγάλη κοιλία του εγκεφάλου ποντικών.

Παρομοίως το τειχοϊκό οξύ και η πεπτιδογλυκάκη προκαλούν εάν εγχυθούν φλεγμονώδη απάντηση, αν και η κινητική τους διαφέρει (η μέγιστη αντίδραση στο τειχοϊκό οξύ είναι στις 5hr ενώ στην πεπτιδογλυκάκη μεταξύ 5 και 24 ωρών).

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι ο μηχανισμός με το οποίο γίνονται η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η φλεγμονώδης υπεραντίδραση είναι η *in situ* παραγωγή κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεασών.

Όσο μεγαλύτερη είναι η πυκνότητα των βακτηριδίων στο Ε.Ν.Υ και όσο είναι μεγαλύτερη είναι η παραγωγή των προϊόντων λύσης, μετά από χορήγηση βακτηριολυτικών αντιβιοτικών, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα σοβαρής νόσου και νευρολογικών υπολειμμάτων.

Οι κυτοκίνες που παράγονται αλληλεπιδρούν με συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηριδίων, όπως ολιγολιποσακχαρίτες και προάγουν τη σύνθεση συγκολλητικών γλυκοπρωτεϊνών. Αυτές προσκολλώνται ενδοαυλικά στο ενδοθήλιο των εγκεφαλικών αγγείων. Οι συγκολλητικές αυτές πρωτεΐνες δρουν σαν σελεκτίνες και σαν μόρια προσκόλλησης (intercellular adhesion molecules) που διευκολύνουν την προσκόλληση και διαπίδυση των ουδετερόφιλων στον ΕΝΥ.

Τα ενεργοποιημένα αυτά ουδετερόφιλα αν δεν συναντήσουν το στόχο τους απελευθερώνουν μακρομόρια με ισχυρή οξειδωτική δράση, όπως peroxynitrite που προκαλεί μια σειρά κυτοτοξικών δράσεων μέσω οξείδωσης λιπιδίων, διάσπαση DNA, και ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών.

Με βάση τη μελέτη αυτών των παθοφυσιολογικών δεδομένων κάποιοι μελετητές συστήνουν τη χρήση βακτηριοστατινών αντιβιοτικών, τα οποία δεν προάγουν τη λύση των βακτηριδίων και τη προφλεγμονώδη απάντηση που αυτή προκαλεί.

Όταν πλέον η φλεγμονή εγκατασταθεί, μια σειρά από βλάβες συμβαίνουν στο ενδοθήλιο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που οδηγούν σε αγγειογενές οίδημα, απώλεια ρυθμιστικών μηχανισμών και αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Το οίδημα οδηγεί σε συγκεκριμένες περιοχές σε ισχαιμία του εγκεφάλου, κυτταροτοξικές βλάβες και απόπτωση νευρώνων.

Η κλινική εικόνα από αυτές τις παθοφυσιολογικές διαταραχές περιλαμβάνει κώμα, σπασμούς και στο απώτερο μέλλον βαρικοϊά, κινητικές και πνευματικές διαταραχές.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Οι περισσότεροι ιοί που προσβάλλουν το ΚΝΣ αρχικά αποικίζουν τους βλεννογόνους του φάρυγγα και του γαστρεντερικού συστήματος, εισβάλλουν στα λεμφαγγεία και πολλαπλασιάζονται στους επιχώριους λεμφαδένες. Ο πολλαπλασιασμός στους επιχώριους λεμφαδένες προηγείται της πρωτοπαθούς ιαιμίας η οποία δίνει τη συμπτωματολογία της νόσου και προαναγγέλλει την πιθανή προσβολή άλλων οργάνων.

Με εξαίρεση τη λοίμωξη από νεογνικό έρπητα οι περισσότεροι ιοί προσβάλλουν το ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της δευτεροπαθούς ιαιμίας, η οποία ακολουθεί τον πολλαπλασιασμό των ιών κυρίως στο σπλήνα και το ήπαρ.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι ιοί εισέρχονται στο ΚΝΣ δεν είναι απολύτως διευκρινισμένος. Πιστεύεται όμως από μελέτες ότι εισέρχονται με διακυτταρική μεταφορά μέσω προσβολής του ενδοθηλίου που βρίσκεται στο χοριοειδές πλέγμα, στις μήνιγγες ή στον εγκέφαλο με έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

1. Απευθείας προσβολή των σύστοιχων ενδοθηλιακών κυττάρων.
2. Διείσδυση μέσω του πάσχοντος ενδοθηλίου.
3. Φαγοκυττάρωση ή κολλοειδής μεταφορά.
4. Μεταφορά μέσω προσβεβλημένων λευκοκυττάρων.

Πολλές φορές κάποιοι ιοί όπως αυτός της πολιομυελίτιδας ή του απλού έρπητα εισέρχονται στο ΚΝΣ χρησιμοποιώντας σαν μέσο μεταφοράς τα ίδια τα εγκεφαλικά νεύρα.

Όταν εισέλθουν οι ιοί στο ΚΝΣ εξαπλώνονται γρήγορα και πολλαπλασιάζονται στον υπαραχνοειδή χώρο, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε μηνιγγίτιδα. Έτσι, οι ιοί προσβάλλουν τους νευρώνες και τα νευρογλοία είτε άμεσα, είτε με τη βοήθεια των φλεγμονωδών λευκοκυττάρων.

Όταν η ιογενής μηνιγγίτιδα έχει πια εγκατασταθεί, φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων συγκεντρώνονται στο ΕΝΥ και στοχεύουν στην εξαφάνιση του ιού από το ΚΝΣ.

Η συσσώρευση των λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση, όπως και στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα κυτοκινών όπως IL-6, IL-1B και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου, όπως και την τοπική παραγωγή ανοσοσφαιρινών από πλασματοκύτταρα.

Η φλεγμονώδης διαδικασία που λαμβάνει χώρα με την απελευθέρωση των κυτοκινών έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού επιτρέποντας την είσοδο ακόμη περισσότερων ανοσοσφαιρινών από την κυκλοφορία στον υπαραχνοειδή χώρο.

Οι ιοί παρόλα αυτά μπορεί να μην εξουδετερώνονται είτε γιατί αναπτύσσεται ανοχή, είτε γιατί με τις ιδιότητές τους (μικρό μέγεθος) διαφεύγουν της άμυνας του ξενιστή.

Τα Τ λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση ενάντια στους ιούς που προσβάλλουν το ΚΝΣ και αυτό φαίνεται από την αυξημένη συχνότητα και θνησιμότητα στη μηνιγγίτιδα από CMV και EBV σε ασθενείς με διαταραχές της κυτταρικής άμυνας.

Ειδικά, ο ιός της ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα παρουσιάζει ιδιομορφία όταν προκαλεί ιογενή μηνιγγίτιδα. Στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς που προσβάλλεται το ΚΝΣ αναπτύσσεται αγγειίτιδα που αφορά τα μεγάλα εύρους αγγεία. Ενώ στους ανοσοκατεσταλμένους προκαλείται βαρύτερη κλινική εικόνα με διάχυτη προσβολή των μικρών μεγέθους αγγείων.

Όσον αφορά τους εντεροϊούς, η παθοφυσιολογία της προσβολής του ΚΝΣ έχει εκτενώς μελετηθεί και γίνεται σε δύο φάσεις:

Στην πρώτη φάση οι εντεροϊοί συνδέονται σε υποδοχείς των εντεροκυττάρων, διέρχονται τα μεσοκυττάρια διαστήματα και προσεγγίζουν τις πλάκες Peyers στον υποβλεννογόνο ιστό, όπου και πολλαπλασιάζονται. Κάποιοι από τους εντεροϊούς προσκολλώνται στα κύτταρα του περιामυγαλικού λεμφικού ιστού και εισέρχονται μέσω των λεμφαγγείων του φάρυγγα. Ακολουθεί η αρχική και επανομαζόμενη μικρή ιαιμία κατά την οποία ο ιός εξαπλώνεται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα σπλήνα, ήπαρ και μυελό των οστών όπου και πολλαπλασιάζεται. Σε αυτήν τη φάση παρατηρείται ήπια υποκλινική λοίμωξη και συνήθως ο ιός εξουδετερώνεται από το αμυντικό σύστημα του ξενιστή. Αν αυτό για διάφορους λόγους δεν συμβεί, ο εντεροϊός πολλαπλασιάζεται περαιτέρω έχουμε τη δεύτερη φάση και τη μεγάλη ιαιμία, όταν προσβάλλονται τα όργανα στόχοι π.χ. καρδιά,

εγκέφαλος και υπάρχουν οι κλινικές εκδηλώσεις και τα συμπτώματα της νόσου ανάλογα με το όργανο προσβολής.

Όσον αφορά το ΚΝΣ ο ακριβής μηχανισμός εισόδου έχει μελετηθεί καλά για τους ιούς της πολιομυελίτιδας. Πιστεύεται όμως ότι ο ίδιος μηχανισμός υπάρχει στους διαφόρους υπότυπους εντεροϊών καθορίζοντας τον νευροτροπισμό τους και την αυξημένη συχνότητα της άσηπτης μηνιγγίτιδας.

κεφάλαιο 2^ο

ΕΙΔΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η μηνιγγίτιδα ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα χωρίζεται σε τρεις μεγάλες ομάδες την βακτηριακή, την ιογενή και την άσηπτη μηνιγγίτιδα.

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί φλεγμονή των λεπτομηνίγγων του εγκεφάλου, δηλαδή της χοριοειδούς και της αραχνοειδούς μήνιγγας και του υπαραχνοειδούς χώρου που αυτή περιβάλλει. Η φλεγμονή αυτή έρχεται σαν απάντηση στην είσοδο βακτηρίων ή και προϊόντων λύσης τους στον υπαραχνοειδή χώρο. Αποτελεί παρόλες τις θεραπευτικές μεθόδους ακόμη και σήμερα σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας εξαρτάται από την ηλικία του παιδιού, τη γεωγραφική περιοχή που βρίσκεται ο ασθενής (ανεπτυγμένες ή υπό ανάπτυξη χώρες) και από τον αιτιολογικό παράγοντα.

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν βακτηριακή μηνιγγίτιδα αν εξαιρέσουμε τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα είναι τα νεογνά, τα παιδιά χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, τα παιδιά σε χώρες του Τρίτου κόσμου, καθώς και σε αυτά που ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ο πνευμονιόκοκκος και τα Gram (-) βακτήρια.

Η σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξή της (όπως ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία της κλίμακας Γλασκώβης, σπασμούς, ταχυκαρδία), λοίμωξη με ανθεκτικούς στη συνήθη αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία μικροοργανισμούς, παρουσία θετικής καλλιέργειας αίματος και θρομβοπενίας όπως και ελλείψεις στις γνώσεις μας όσον αφορά την παθογένεση της νόσου αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Αν και όλοι οι παθογόνοι μικροοργανισμοί για τον άνθρωπο είναι δυνατόν σε κατάλληλες συνθήκες να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα, εντούτοις ένα μικρό ποσοστό από παθογόνα βακτήρια: ο group B streptococcus, το *Eschericia coli*, η *Listeria monocytogenes*, ο αιμόφιλος της ινφλουέτζας type b [Hib], ο πνευμονιόκοκκος (*S pneumoniae*) και ο μηνιγγιτιδόκοκκος ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Οι λόγοι που αυτοί οι μικροοργανισμοί προκαλούν οξεία μηνιγγίτιδα δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Η απουσία ενός οψωνικού ή βακτηριοκτόνου αντισώματος απέναντι στα βακτηρίδια αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από group B στρεπτόκοκκο, *E. coli*, Hib, πνευμονιόκοκκο και την ναιϊσσέρια της μηνιγγίτιδας.

Η συχνότητα της μηνιγγίτιδας από Hib και το μηνιγγιτιδοκοκκο ανάλογα με την ηλικία είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη βακτηριοκτόνο δραστηριότητα του ορού (σύστημα συμπληρώματος, χυμική ανοσία).

Ο προσδιορισμός των βακτηριακών τμημάτων που είναι ικανά να προκαλέσουν την επαγωγή οψωνικών και άλλων βακτηριοκτόνων Abs και η προώθηση επιτυχών εμβολιαστικών προγραμμάτων έχει αλλάξει την επιδημιολογία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας τα τελευταία έτη.

Η συχνότητα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι 5-7 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Στην νεογνική ηλικία τα βακτήρια που προκαλούν μηνιγγίτιδα είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B, το κολοβακτηρίδιο, η λιστέρια και στελέχη κλεμπσιέλλας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το συχνότερο αίτιο της μηνιγγίτιδας των νεογνών είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B. Η συχνότητα βέβαια της λοίμωξης έχει σαφώς μειωθεί μετά τις οδηγίες για λήψη αντιβιοτικών κατά τον τοκετό. Αποτελεί όμως σημαντικό αίτιο μηνιγγίτιδας στην όψιμη νόσο του βρέφους. Στην ενδιάμεση ηλικία από 1-23 μήνες τα αίτια είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B, ο αιμόφιλος της ινφλουέτζας, ο πνευμονιόκοκκος και ο μηνιγγιτιδόκοκκος.

Στις αναπτυγμένες χώρες όπως και στην Ελλάδα ο πνευμονιόκοκκος και ο μηνιγγιτιδόκοκκος (80% των περιπτώσεων) αποτελούν τα συχνότερα αίτια οξείας βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας στα παιδιά μετά την ηλικία των 24 μηνών και σε όλη την ενήλικη ζωή. Μετά τα επιτυχή προγράμματα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία στις ανεπτυγμένες χώρες η νόσος παρουσιάζει τη μεγαλύτερη της επίπτωση στους ενήλικες. Ενώ η μέση ηλικία εμφάνισής της ήταν τα δύο έτη, το 1995 η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 25 έτη και το 2003 τα 39 έτη. Πριν την εισαγωγή του συνεξευγμένου εμβολίου για τον αιμόφιλο τύπου b ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας αποτελούσε το 48% των περιπτώσεων βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας, ενώ στη μετά τον εμβολιασμό εποχή η συχνότητα της αιμοφιλικής μηνιγγίτιδας έχει μειωθεί δραστικά στο 7% όλων των κρουσμάτων. Στις ΗΠΑ η συχνότητά της μειώθηκε από 3 περιπτώσεις/100000 παιδιά σε 0.3/100000 μετά τον εμβολιασμό με το συνεξευγμένο εμβόλιο. Σήμερα απαντάται δε κυρίως σε μη εμβολιασμένους ενήλικες.

Παρόλα αυτά στις αναπτυσσόμενες χώρες χωρίς επαρκή προγράμματα εμβολιασμού, η συχνότητα από αιμόφιλο παραμένει σημαντική. Στο 2007 μόνο το 42% των παιδιών παγκοσμίως είχαν πρόσβαση στον εμβολιασμό έναντι του αιμοφίλου.

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος αποτελεί σήμερα το συχνότερο αίτιο της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στην Ευρώπη και στην Αμερική.

Αν και συναντάται και σε υγιή παιδιά, παιδιά με τραύματα στο βασικό κρανίο και το ηθμοειδές οστόν και διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, σπληνεκτομή, λειτουργική ασπληνία, υπογαμμασφαιριναιμία, HIV λοίμωξη βρίσκονται σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ν' αναπτύξουν πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα. Επιπλέον, παιδιά που φέρουν κοχλιακά εμφυτεύματα έχουν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα.

Από τους 90 οροτύπους πνευμονιοκόκκου οι 18 σχετίζονται με διεισδυτική νόσο όπως πνευμονία και μηνιγγίτιδα. Η δημιουργία συζευγμένων αντιπνευμονιοκοκκικών εμβολίων (που περιέχουν 7 ή 13 στελέχη) όπου εφαρμόστηκε, οδήγησε σε σημαντική μείωση της επίπτωσης της νόσου. Ανησυχία υπάρχει μόνο για τους υποτύπους πνευμονιόκοκκου

που δεν καλύπτονται από το εμβόλιο, καθώς και για την ολοένα αυξανόμενη αντοχή του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά. Η μεγαλύτερη επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας παρατηρείται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος μπορεί να προκαλέσει επιδημίες, ενδημική νόσο, αλλά στις ανεπτυγμένες χώρες οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές. Η ναιϊσέρια της μηνιγγίτιδας αποτελεί το μόνο βακτήριο από αυτά που προκαλούν μηνιγγίτιδα που μπορεί να προκαλέσει επιδημίες.

Υπάρχουν έξη τύποι μηνιγγιτιδόκοκκου με τη δυνατότητα να προκαλέσουν σοβαρή μηνιγγίτιδα οι A, B, C, X, Y και W135. Στην Αμερική και στην Ευρώπη οι υποτύποι B, C και Y αποτελούν τα αίτια της πλειονότητας των περιπτώσεων και με τον τύπο B να αποτελεί το κυριότερο αίτιο των ενδημικών περιπτώσεων στις ανεπτυγμένες χώρες. Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος παρουσιάζεται σε αυξημένη συχνότητα σε άτομα με έλλειψη των κλασμάτων του συμπληρώματος C_1 C_2 C_3 C_4 . Πρωταρχικό ρόλο στην εμφάνιση διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου παίζει η παρουσία φορείας και προϋπάρχουσας λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού. Συνεζευγμένο εμβόλιο έναντι των τύπων A, C, Y και W135 κυκλοφορεί πρόσφατα με ενδείξεις ότι μειώνει σημαντικά την επίπτωση της νόσου. Επίσης στην τελική φάση κυκλοφορίας βρίσκεται και εμβόλιο έναντι του τύπου B.

Παρά τις προόδους όσον αφορά τον εμβολιασμό υπάρχει αδυναμία πρόσβασης των παιδιών στο εμβόλιο, κυρίως στις χώρες του τρίτου κόσμου και στην υποσαχάρια Αφρική.

Οι υπόλοιποι μικροοργανισμοί, δηλαδή Gram (-) εντεροβακτηριακά σπανιότερα προκαλούν μηνιγγίτιδα σε σποραδικές περιπτώσεις, εκτός από τις περιπτώσεις νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Ακόμη και η υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση. Για το λόγο αυτό πρέπει να γίνονται προσεκτικά τα απαραίτητα βήματα έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να ξεκινήσει άμεσα η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία.

Η θνητότητα της αθεράπευτης βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι 100%, αλλά και μετά από πλήρη θεραπευτική αγωγή υπάρχει σημαντικό ποσοστό θνητότητας (από 3 -25%).

Νευρολογικές απώτερες επιπλοκές είναι συνήθεις, ιδιαίτερα μετά από πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα.

Άσηπτη μηνιγγίτιδα

Ο όρος άσηπτη μηνιγγίτιδα χρησιμοποιείται για όλους τους τύπους φλεγμονής μηνίγγων όπου από τις καλλιέργειες και τη Gram χρώση δεν απομονώνονται κοινά πυογόνα βακτήρια. Αν και οι ιοί αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία υπάρχουν και άλλα αίτια τόσο λοιμώδη, όσο και μη λοιμώδη. Ως εκ τούτου ο όρος άσηπτη μηνιγγίτιδα δεν είναι συνώνυμο του όρου ιογενής μηνιγγίτιδα, αν και οι δύο όροι χρησιμοποιούνται εναλλακτικά.

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα μπορεί να θεωρηθεί σαν ένα σύνδρομο με πολλά και διαφορετικά αίτια. Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στα λοιμώδη αίτια που προκαλούν άσηπτη

μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και εγκεφαλομυελίτιδα. Πρέπει όμως να θυμόμαστε όμως ότι άσηπτη μηνιγγίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί επιπλέον σε νόσους του συνδετικού ιστού, σε κακοήθειες καθώς και σε λήψη φαρμάκων.

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα αποτελεί από τα συχνότερα αίτια φλεγμονής των μηνίγγων. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες αν και συχνότερα στα παιδιά.

Δεν έχει περιγραφεί αυξημένη συχνότητα σε ορισμένη φυλή.

Η επίπτωσή της στις Η.Π.Α. υπολογίζεται στις 11/100.000 άτομα/έτος συγκρινόμενο με τις 8,6/100.000 για τη βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα.

Τα αίτια της άσηπτης μηνιγγίτιδας χωρίζονται στα λοιμώδους και μη λοιμώδους αιτιολογίας

Λοιμώδη αίτια

1. **Ιοί:** εδώ τη μεγαλύτερη κατηγορία αποτελούν η ομάδα των εντεροϊών. Ακολουθούν η ομάδα των ιών του έρπητα: Έρπητ 1 και 2, CMV, Epsteinbarr virus, Ανθρώπιος ερπητοϊός 6 (HHV-6). Άλλοι ιοί που σπανιότερα εμπλέκονται στην αιτιολογία της άσηπτης μηνιγγίτιδας είναι: Αδενοϊοί, Ρινοϊοί, ιός της γρίπης Α και Β. Απαντώνται επίσης χωρίς εποχιακή κατανομή σε σποραδικές περιπτώσεις: αρμποϊοί: σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές, ιός της παρωτίτιδας: όλο και σπανιότερα, HIV και ο ιός της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας παρατηρείται σε άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με τρωκτικά, όπως ποντίκια, αρουραίους, ινδικά χοιρίδια.
Άσηπτη μηνιγγίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί στην πορεία μερικών βακτηριακών, ρικετσιακών, μυκοπλασματικών και παρασιτικών λοιμώξεων.
2. **Βακτήρια και μύκητες:** Στα λοιμώδη αίτια της άσηπτης μηνιγγίτιδας περιλαμβάνονται και βακτήρια χαμηλής λοιμογόνου δύναμης όπως και ποικιλία μυκήτων που προκαλούν χρονιότερες και ηπιότερες μορφές μηνιγγίτιδας. Μερικές φορές όμως η προσβολή του ΚΝΣ μπορεί να λάβει την οξεία μορφή της άσηπτης μηνιγγίτιδας. Εδώ η πορεία της άσηπτης μηνιγγίτιδας μπορεί να παρουσιάσει επιπλοκές αν δεν γίνουν οι απαραίτητες θεραπευτικές παρεμβάσεις.
3. Στην κατηγορία αυτή ανήκει και η ατελής, μερικώς θεραπευμένη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ένα δύσκολο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Πρόκειται για λοίμωξη του ΚΝΣ όπου κατά τις προηγούμενες δώδεκα ώρες ή και περισσότερο έχει γίνει χρήση αντιβιοτικών που αρνητικοποιεί τις καλλιέργειες και δυσκολεύει τη διάγνωση. Όμως ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο ΕΝΥ, καθώς και το ποσοστό των πολυμορφοπύρηνων στο ΕΝΥ, όπως και τα βιοχημικά ευρήματα γλυκόζη, λεύκωμα δεν μεταβάλλονται σημαντικά στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα αν έχει προηγηθεί αντιβιοτική αγωγή για 14-68hr. Αντίθετα οι καλλιέργειες ειδικά για μηνιγγιτιδόκοκκο και πνευμονιόκοκκο αρνητικοποιούνται άμεσα. Με τις νέες μοριακές τεχνικές PCR έχει γίνει εύκολη η διαφοροδιάγνωση της ατελούς θεραπευθείσας μηνιγγίτιδας από την άσηπτη μηνιγγίτιδα.

Στα βακτηριακά αίτια της άσηπτης μηνιγγίτιδας έχουμε τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, νόσο Lyme, Βρουκέλλωση και συφιλιδική μηνιγγίτιδα.

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα είναι παρούσα τόσο στις ανεπτυγμένες, όσο και στις υπό ανάπτυξη χώρες. Η συχνότητά της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, γιατί έχει αυξηθεί ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων από HIV.

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα έχει την υψηλότερη συχνότητά της στην όψιμη βρεφική και τη νηπιακή ηλικία (είναι σπανιότατη πριν τους 3 μήνες) και συνήθως συνυπάρχει μαζί με κεγχροειδή φυματίωση των πνευμόνων. Παρατηρείται σε χώρες όπου ο δείκτης διαφυματιώδους μόλυνσης είναι υψηλός. Υπολογίζεται ότι το 2% των περιπτώσεων φυματίωσης θα εξελιχθούν σε φυματιώδη μηνιγγίτιδα, μία άσηπτη μηνιγγίτιδα με πολύ αργή εξέλιξη. Είναι γνωστά τα τρία στάδια κλινικής εξέλιξής της και οι πολλές απώτερες νευρολογικές επιπλοκές (επιληψία, απώλεια ακοής) που παρουσιάζουν τα προσβληθέντα άτομα.

Η θνητότητα της παραμένει πολύ υψηλή 15–30% παρόλη την θεραπευτική αγωγή που χορηγείται.

Η νόσος του Lyme αποτελεί τη συχνότερη μεταδιδόμενη νόσο μέσω των τσιμπουριών του γένους Ixode, στο βόρειο ημισφαίριο.

Τα παιδιά είναι περισσότερο πιθανό από τους ενήλικες να εκτίθενται στο τσίμπημα τσιμπουριών και λόγω των παιχνιδιών με χώματα και λόγω μικρότερου ύψους και να μεταδοθούν σε αυτά σπειροχαίτες. Η *Borrelia burgdorferi* στις ΗΠΑ και η *afzelii* και *garinii* στην Ευρώπη.

Στην Ευρώπη οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στην Κεντρική Ευρώπη, Γερμανία, Αυστρία, Σκανδιναβικές χώρες και Σλοβακία, ενώ η συχνότητα της είναι σαφώς μικρότερη στη Νότια Ευρώπη. Η συχνότητά της στις Η.Π.Α. είναι 8 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους και αποτελεί μία από τις ταχέως αυξανόμενες λοιμώδεις νόσους σύμφωνα με το C.D.C.

Η νόσος έχει εποχιακή κατανομή εμφανίζεται περισσότερο το καλοκαίρι και το φθινόπωρο. Απ' ότι φαίνεται από μελέτες η νόσος έχει μικρότερο χρόνο επώασης στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Η πιο συνήθης κλινική εκδήλωση από το νευρικό είναι η περιφερική παράλυση προσωπικού νεύρου που συνιστάται στη μεταφορά της *B. burgdorferi* ως το μέσο της πορείας του πυρήνα του προσωπικού νεύρου. Η δεύτερη κύρια εκδήλωση είναι η άσηπτη μηνιγγίτιδα που αποτελεί την δεύτερη κατά σειρά συχνότητας αιτία ιογενούς μηνιγγίτιδας στα παιδιά μετά τη μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς στις Η.Π.Α..

Η διαφοροδιάγνωση της νευρομπορελλίωσης, από την άσηπτη μηνιγγίτιδα άλλης αιτιολογίας ειδικά σε περιοχές που η νόσος δεν είναι ενδημική είναι δύσκολη. Ακόμη περισσότερο εάν ο ασθενής δεν έχει και το χαρακτηριστικό μεταναστευτικό ερύθημα.

Στη διαφοροδιάγνωση βοηθούν οι παρακάτω γνώσεις:

- > Παιδιά με Lyme meningitis είναι συνήθως μεγαλύτερα (μέση ηλικία 10,5 έτη προς 5,5 έτη)
- > Παιδιά με νόσο του Lyme έχουν μεγαλύτερη διάρκεια προδρόμων συμπτωμάτων (μέσος όρος 12 ημέρες).
- > Μεταναστευτικό ερύθημα και οίδημα (λόγω αυξημένη ICR) οπτικών θηλών παρουσιάζεται συχνότερα στη νόσο του Lyme από ότι στις άλλες αιτίες άσηπτης μηνιγγίτιδας.
- > Η γενική ENY δείχνει πολυμορφοπύρνα <10% σαφώς σε χαμηλότερο ποσοστό απ' ότι στα παιδιά με μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς.

Η βρουκέλλωση ανήκει στις ανθρωποζωνοσώους και αποτελεί τη συχνότερη ανθρωποζωνοσό παγκοσμίως. Μεταδίδεται στον άνθρωπο από τις σωματικές εκκρίσεις ζώων (πρόβατα, κατσίκες, βοοειδή) και από τα προϊόντα τους.

Η βρουκέλλα προσβάλλει το ΚΝΣ σε λιγότερο από 5% των προσβληθέντων ατόμων αν και μελέτες αναφέρουν ότι κατάθλιψη και διαταραχές της προσοχής (νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις) εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό.

Άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα είναι οι υπόλοιπες κλινικές μορφές προσβολής του ΚΝΣ.

Η μηνιγγίτιδα από βρουκέλλα δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκεται από τις άλλες αιτίες άσηπτης μηνιγγίτιδας. Αυχενική δυσκαμψία παρατηρείται σε ποσοστό <50%. Η γενική ENY δείχνει λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, αυξημένο λεύκωμα, χαμηλή έως φυσιολογική γλυκόζη, Gram (-), ενώ οι καλλιέργειες αποβαίνουν θετικές σε λιγότερο από <25% των περιπτώσεων. Η διάγνωση τίθεται με μέτρηση ειδικών Abs στο ENY.

Οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ με αίτιο μυκόπλασμα παρουσιάζεται στο 0,1 όλων των ασθενών με *M. pneumoniae* και μόνο 7% χρειάζονται νοσοκομειακή φροντίδα. Στις εξωπνευμονικές εκδηλώσεις από το ΚΝΣ μπορεί να έχουμε άσηπτη μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα και αταξία.

Η παθογένεσή τους είναι άγνωστη και πιθανολογούνται είτε απευθείας προσβολή του ΚΝΣ, είτε αντίδραση μέσω ανοσολογικού μηχανισμού.

Η προσβολή του ΚΝΣ από μυκόπλασμα είναι σπανιότατη, αλλά χαρακτηρίζεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Άσηπτη μηνιγγίτιδα παρατηρείται κατά την πορεία της συφιλιδικής λοίμωξης κυρίως της δευτερογενούς. Η δευτερογενής σύφιλη χαρακτηρίζεται από γενικευμένο μη κνησμώδες εξάνθημα, πυρετό, κεφαλαλγία, κόπωση και ανορεξία.

Μηνιγγίτιδα παρατηρείται στο 30% των ατόμων χωρίς όμως να δίνει πάντα νευρολογικά συμπτώματα εξαιτίας αυτής της ιδιομορφίας. VDRL test στο ENY πρέπει να διενεργείται για τον αποκλεισμό νευροσύφιλης.

Η λεπτοσπείρωση, νόσος που οφείλεται στη *Leptospira* μπορεί να προκαλέσει άσηπτη μηνιγγίτιδα, κυρίως στην ανικτερική φάση της νόσου. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα στη λεπτοσπείρωση οφείλεται στην κυκλοφορία ανοσοσυμπλεγμάτων στο ΕΝΥ.

Η τοξοπλάσωση, λοίμωξη με παγκόσμια κατανομή που προκαλείται από το ενδοκυττάριο παράσιτο *Toxoplasma gondii*. Σε ανοσοεπαρκή παιδιά μπορεί η πρωτολοίμωξη να είναι ασυμπτωματική σε ποσοστό >90%. Εάν η λοίμωξη είναι συμπτωματική η κύρια εκδήλωση είναι τραχηλική λεμφαδενίτιδα.

Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (HIV) η κύρια εκδήλωση είναι μηνιγγοεγκεφαλίτιδα που προβάλλει με κεφαλαλγία, πυρετό, σύγχυση και πτώση του επιπέδου συνείδησης. Σπασμοί και εστιακά νευρολογικά ευρήματα απαντώνται συχνά.

Άσηπτη μηνιγγίτιδα από μύκητες παρατηρείται σε HIV ασθενείς, μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή θεραπεία με κορτικοειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ο πιο συχνός μύκητας που απομονώνεται στην άσηπτη μηνιγγίτιδα από μύκητες είναι ο *Cryptococcus neoformans* που μπορεί σπάνια να προσβάλλει και ανοσοεπαρκή άτομα.

Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από *Cryptococcus neoformans* που μπορεί να λάβει οξεία μορφή ή συχνότερα να διαδράμει υποκλινικά για αρκετές εβδομάδες ή μήνες με μη ειδική συμπτωματολογία. Πυρετός, κεφαλαλγία, συμπτώματα ενδεικτικά λοίμωξης του ΚΝΣ μπορεί να εγείρουν υποψία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Η διάγνωση τίθεται με την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου και την ανίχνευση του κρυπτοκόκκου σε αυτό.

Τέλος άσηπτη μηνιγγίτιδα έχει παρατηρηθεί ως παρενέργεια της χορήγησης φαρμάκων στα παιδιά. Η ενδοραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης έχει συνδεθεί με περιπτώσεις άσηπτης μηνιγγίτιδας. Από τα αντιβιοτικά φάρμακα η τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη, η σιπροφλοξασίνη, η κεφαλεξίνη, η μετρονιδαζόλη, αμοξικιλίνη, καθώς από τα αντιφυματικά φάρμακα η ισονιαζίδη. Από τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων οι αλλοπουρινόλες (σπάνια χρησιμοποιείται στα παιδιά), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ρανιτιδίνη και καρβαμαζεπίνη, καθώς και τα εμβόλια ενάντια στην παρωτίτιδα και την ηπατίτιδα Β, η γ-σφαιρίνη και τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως και ραδιοφάρμακα.

Η παθοφυσιολογία γένεσης της άσηπτης μηνιγγίτιδας από φάρμακα διαφέρει από ουσία σε ουσία π.χ. στα αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) παρατηρείται αντίδραση υπερευαισθησίας, ενώ στα μονοκλωνικά Abs παρατηρείται απελευθέρωση κυτοκινών.

Τα κλινικά ευρήματα και τα ευρήματα από το ΕΝΥ δεν βοηθούν στην διαφοροδιάγνωση από τα λοιμώδη αίτια. Το λεπτομερές ιστορικό βοηθά στη διάγνωση. Η απομάκρυνση των φαρμάκων συνεπάγεται και την πλήρη αποκατάσταση.

Η νεοπλασματική άσηπτη μηνιγγίτιδα οφείλεται σε διήθηση από λευχαιμικά κύτταρα ή σε μεταστατικούς όγκους στον εγκέφαλο. Η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική και στη γενική ΕΝΥ βρίσκονται νεοπλασματικά κύτταρα.

κεφάλαιο 3^ο

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΙΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί οξεία φλεγμονή των μηνίγγων, δηλαδή των ιστών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό.

Οι μηνιγγες είναι τρεις: η σκληρή, η αραχνοειδής και η χοριοειδής. Η μηνιγγίτιδα αποτελεί βασικά φλεγμονή της αραχνοειδούς και του υπαραχνοειδούς χώρου και των κοιλιών του εγκεφάλου που αυτή περιβάλλει.

Η υποψία ύπαρξης μηνιγγίτιδας περισσότερο της βακτηριακής σε ένα παιδί αποτελεί επείγουσα κατάσταση και ο εξετάζων παιδίατρος πρέπει να ακολουθήσει άμεσα διαγνωστικά βήματα, έτσι ώστε η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή να ξεκινήσει άμεσα. Η θνησιμότητα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας χωρίς αγωγή αγγίζει σχεδόν το 100%.

Οξεία μηνιγγίτιδα προκαλείται από μια πλειάδα μικροοργανισμών. Η κλινική προβολή της νόσου είναι κατά κανόνα ηπιότερη στην ιογενή από ότι στη βακτηριακή, αλλά εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως την ηλικία και τη συνολική διάρκεια της νόσου. Όσο μικρότερο σε ηλικία είναι το παιδί, τόσο απουσιάζουν τα καθοριστικά εκείνα κλινικά σημεία που θέτουν την υποψία μηνιγγίτιδας. Συχνά υπάρχει μόνο πυρετός ή υποθερμία και σπανιότερα στη νεογνική –βρεφική ηλικία προέχουσα πηγή ή διάσταση ραφών.

Θα αναφερθούμε πρώτα στη μικροβιακή βακτηριακή μηνιγγίτιδα και την κλινική εικόνα που προβάλλει.

Η οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συχνότητά της στα παιδιά, στις ηλικίες τις μικρότερες των 2 ετών στη σημερινή εποχή μετά την εισαγωγή των συνεζευγμένων εμβολίων του έναντι του αιμοφίλου και του πνευμονιόκοκκου.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για να εμφανίσει ένα παιδί μηνιγγίτιδα:

- > Πρόσφατη έκθεση με άτομο που πάσχει από Hib μηνιγγίτιδα ή μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα.
- > Πρόσφατη ιογενής λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού.
- > Πρόσφατο ταξίδι σε περιοχή που ενδημεί η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα όπως η υποσαχάρια Αφρική.
- > Διατιτραίνον εγκεφαλικό τραύμα

- > Εκροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τα αυτιά ή από τη ρινική κοιλότητα.
- > Ύπαρξη κοχλιακών εμφυτευμάτων
- > Ανατομικά ελλείμματα ή ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος προδιαθέτουν σε μηνιγγίτιδα με *staphylococcus aureus*, coagulase (-) *staphylococcus* ή μικροοργανισμούς της εντερικής χλωρίδας όπως το *E.coli* και η κλεμπσιέλλα.

Η οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα έχει δύο πιθανές εκδηλώσεις. Στην πρώτη περίπτωση η μηνιγγίτιδα εξελίσσεται μέσα σε 2-3 ημέρες και προϋπάρχει της εκδήλωσής της εμπύρετο νόσημα. Στη δεύτερη περίπτωση εκδήλωσης η πορεία είναι ραγδαία μέσα σε λίγες ώρες με εκδηλώσεις σήψης. Η γρήγορη εξέλιξη της μηνιγγίτιδας σ' αυτήν την περίπτωση συνοδεύεται από εγκεφαλικό οίδημα.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μηνιγγίτιδα έχουν πυρετό και σημεία ενδεικτικά φλεγμονής των μηνίγγων όπως ναυτία, έμετο, ανησυχία, ανορεξία, σύγχυση, αυχενalgία, αυχενική δυσκαμψία. Αυτά τα κλινικά ευρήματα συχνά ακολουθούν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Γενικά όταν υπάρχουν τα σημεία μηνιγγισμού τίθεται η υποψία της διάγνωσης. Όταν όμως ένα παιδί έχει μόνο πυρετό και επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης χωρίς σημεία μηνιγγισμού ή παιδί το οποίο φαίνεται περισσότερο άρρωστο απ' ότι τα κλινικά ευρήματα μπορούν να εξηγήσουν π.χ. όταν έχουμε οξεία μέση ωτίτιδα, τότε μόνο η οσφυονωτιαία παρακέντηση μπορεί να δώσει τη διάγνωση. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις η μηνιγγίτιδα δίνει διαφορετική συμπτωματολογία απ' ότι το τραύμα αυτών των ασθενών μπορεί να δικαιολογήσει. Τα σημεία και συμπτώματα εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό, από τη διάρκεια της νόσου, την αντίδραση του ξενιστή στο βακτηριακό παράγοντα και την ηλικία του ασθενή.

Μελέτες από ενήλικες με μηνιγγίτιδα έχουν δείξει ότι η τριάδα πυρετός, αυχενική δυσκαμψία και αλλαγές του επιπέδου συνείδησης είναι παρούσες σε μόνο 44% των περιπτώσεων επιβεβαιωμένης μηνιγγίτιδας.

Στα παιδιά μετά τη νηπιακή ηλικία οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, κεφαλαλγία, φωτοφοβία, ναυτία, σύγχυση, λήθαργο ή και ανησυχία. Στα βρέφη η συμπτωματολογία περιλαμβάνει πυρετό, υποθερμία, λήθαργο, αναπνευστική δυσχέρεια, ίκτερο, ανορεξία, έμετο, διάρροια, σπασμούς, ανησυχία – ταραχή μαζί με προβάλλουσα πηγή.

Μηνιγγικά σημεία: Αν και τα μηνιγγικά σημεία είναι παρόντα κατά την πρώτη εκτίμηση στην πλειονότητα των ασθενών με μηνιγγίτιδα, η απουσία τους δεν αποκλείει και τη νόσο. Σε μια μελέτη με 1064 παιδιά (μεγαλύτερης ηλικίας του 1 μηνός) με βακτηριακή μηνιγγίτιδα ένα ποσοστό περίπου 3% δεν παρουσίασε καθόλου μηνιγγικά σημεία σ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η αυχενική δυσκαμψία μπορεί να μην υπάρχει στην αρχή της νόσου, αλλά να εμφανιστεί στην πορεία της.

Σαν αυχενική δυσκαμψία εννοούμε την αδυναμία του παιδιού να ακουμπήσει το πηγούνι στο στήθος, περιορισμό της παθητικής κάμψης της κεφαλής. Σε αναδρομική μελέτη όπου μελετήθηκαν 650 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση και μελετήθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά τους παρατηρήθηκε ότι προπέτεια πηγής,

ανησυχία και λήθαργος αποτελούν μη ειδικά συμπτώματα. Οι εμετοί και η κεφαλαλγία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι δείκτες στην ανάδειξη της μηνιγγίτιδας.

Το μεγαλύτερο ποσοστό 75% παρουσίασε τουλάχιστον ένα σημείο μηνιγγικού ερεθισμού. Άλλα σημεία μηνιγγικού ερεθισμού βρισκόταν και σε ποσοστό 25% φυσιολογικών παιδιών χωρίς μηνιγγίτιδα. Από τα σημεία μηνιγγικού ερεθισμού ισχυρή θετική προγνωστική αξία έχουν η αυχενική δυσκαμψία και το σημείο Kernig, ενώ μικρότερη αξία έχουν τα σημεία Brudinski σε παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών.

Kernig και Brudinski

- > Σημείο Kernig είναι παρόν όταν με τον ασθενή σε ύπτια θέση και με το μηρό σε γωνία 90° δεν μπορεί να εκτείνει τη κνήμη σε γωνία μεγαλύτερη των 135°, γιατί προκαλείται πόνος ή στην προσπάθεια έκτασης γίνεται κάμψη του άλλου γόνατου.
- > Σημείο Brudinski με τον ασθενή σε ύπτια θέση παθητικά κάμψη της κεφαλής παράγει κάμψη των κάτω άκρων.

Τα σημεία του μηνιγγικού ερεθισμού είναι παρόντα στο 60-80% των ασθενών με μηνιγγίτιδα και παρόντα στο 25% των παιδιών με φυσιολογικό ΕΝΥ.

Άλλα νευρολογικά σημεία

- > **Μεταβολές επιπέδου συνείδησης.**

Παρατηρούνται συχνά μεταβολές του επιπέδου συνείδησης. Το επίπεδο συνείδησης κατά τη στιγμή της εισαγωγής έχει μεγάλη σημασία για την πρόγνωση του ασθενή. Ασθενείς σε κωματώδη ή ημικωματώδη κατάσταση ή σε λήθαργο κατά τη στιγμή της εισαγωγής έχουν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες για άσχημη πορεία.

- > **Αυξημένη ενδοκράνια πίεση.**

Η ύπαρξη αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης είναι πιθανή όταν το παιδί παρουσιάζει έντονη κεφαλαλγία

α) Η κλασική τριάδα του Cushing συστηματική υπέρταση, βραδυκαρδία, βραδυπνοία εμφανίζεται αργά στην πορεία της νόσου

β) επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και κώμα παρουσιάζει ποσοστό 15-20% με μηνιγγίτιδα και είναι σημαντικά μεγαλύτερο στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα ή στα βρέφη που έχουμε ταυτόχρονα προπέτεια πηγής. Η προπέτεια της πηγής δεν έχει ούτε μεγάλη ευαισθησία, ούτε και ειδικότητα για την ύπαρξη ή όχι βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Παιδιά που παρουσιάζουν προπέτεια της μεγάλης πηγής μαζί με επιπρόσθετη συμπτωματολογία είχαν σε ποσοστό 20% βακτηριακή μηνιγγίτιδα, αλλά σε 13% από αυτά φυσιολογικό ΕΝΥ και άλλες ιογενείς λοιμώξεις.

Άλλα σημεία δηλωτικά αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης που μπορεί να παρουσιαστούν στην πορεία της μηνιγγίτιδας είναι παράλυση της 3^{ης}, 4^{ης} και 6^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας.

- > **Οίδημα οπτικής θηλής** είναι σπάνιο εύρημα στην οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα και χρειάζεται να περάσουν αρκετές ημέρες για να γίνει εμφανές. Η παρουσία οιδήματος οπτικών θηλών σε οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα απαιτεί άμεση αξιολόγηση και ανάγκη απεικόνισης του ΚΝΣ με CT για την παρουσία θρόμβωσης σφραγγώδους κόλπου, υποσκληρίδιου εμπυήματος ή εγκεφαλικού αποστήματος.

- > **Σπασμοί**

Γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί εμφανίζονται είτε πριν την εισαγωγή του παιδιού στο νοσοκομείο ή στις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας του. Το ερώτημα αν οι σπασμοί μπορεί να είναι η μοναδική αρχική εκδήλωση βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι αρνητικό. Σε αναδρομική μελέτη με 503 παιδιά με μηνιγγίτιδα ηλικίας 2 μηνών – 15 ετών, 115 (23%) παρουσίασαν σπασμούς, 105 από αυτά ταυτόχρονα ήταν σε κώμα ή σε σύγχυση, ενώ μόλις 10 ήταν σε καλό επίπεδο συνείδησης μετά τους σπασμούς και είχαν ιογενή μηνιγγίτιδα. Όλα τα παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και αρχικό σύμπτωμα σπασμούς παρουσίαζαν επιπλέον και άλλα σημεία δηλωτικά μηνιγγίτιδας, όπως επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, αυχενική δυσκαμψία, πετεχειώδες εξάνθημα. Η αυχενική δυσκαμψία και το επίπεδο συνείδησης είναι δύσκολο να εκτιμηθούν στη μετακριτική μετά τους σπασμούς περίοδο και στα παιδιά μικρότερα του έτους.

- > **Εστιακά νευρολογικά σημεία**

Η παρουσία εστιακών νευρολογικών σημείων όπως ημιπάρεση, τετραπάρεση, παράλυση προσωπικού νεύρου ή διαταραχών της όρασης στην αρχή της νόσου συσχετίζεται με κακή πρόγνωση, όπως νευρολογικά ελλείμματα, γνωστική δυσλειτουργία ένα χρόνο μετά τη νόσηση. Τα εστιακά νευρολογικά σημεία παρατηρούνται σε ένα ποσοστό 15% των παιδιών με μηνιγγίτιδα.

- > **Δερματολογικές εκδηλώσεις**

Πετέχειες και πορφύρα μπορεί να συνυπάρχουν σε περιπτώσεις που η μηνιγγίτιδα συνοδεύεται από σηψαιμία με εμβολικές εκδηλώσεις. Παρουσιάζονται σε πολλά βακτηριακά παθογόνα, αλλά κυρίως στον μηνιγγιδόκοκκο. Οι πετεχειώδεις βλάβεις παρουσιάζονται κυρίως στα άκρα και μπορεί να έχουν προηγηθεί κληδοβλατιδώδες ή βλατιδώδες εξάνθημα.

Η κλινική εικόνα και πορεία της ιογενούς μηνιγγίτιδας σε ανοσοεπαρκή άτομα είναι ήπια και χωρίς απώτερες επιπλοκές. Ανάλογα με τον ιό που αποτελεί το αίτιο η κλινική εικόνα διαφοροποιείται ελάχιστα, απλά συνυπάρχουν διαφορετικές εκδηλώσεις από τα άλλα συστήματα.

Οι εντεροϊοί αποτελούν το συχνότερο λοιμώδες αίτιο άσηπτης μηνιγγίτιδας. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 75.000 περιπτώσεις ιογενούς μηνιγγίτιδας παρατηρούνται στις Η.ΠΑ., προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα στα παιδιά και στους ενήλικες. Οι εντεροϊοί που συχνότερα προκαλούν μηνιγγίτιδα είναι οι Coxsackie A9, B5, B1 καθώς και οι Echo 6, 9, 11, 13, 18, 30 προκαλώντας τόσο ενδημικές περιπτώσεις, όσο και επιδημίες. Ο εντεροϊός EV 71 στενά συνδεδεμένος με νόσο χεριών-ποδών στόματος αποτέλεσε πρόσφατα αίτιο περιπτώσεων άσηπτης μηνιγγίτιδας και μυελίτιδας και προκάλεσε

επιδημίες στην Ασία και σποραδικά κρούσματα στην Ευρώπη και την Αμερική. Στις ηλικίες τις μικρότερες των 3 μηνών άσηπτη μηνιγγίτιδα προκαλούν οι coxsackie της ομάδας B και οι parechovirus. Η μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς συναντάται περισσότερο στα παιδιά σχολικής ηλικίας. Ο χρόνος επώασης είναι 3-7 ημέρες για την πλειοψηφία των εντεροϊών εκτός από τους ιούς της πολιομυελίτιδας που η επώαση είναι 1 έως 3 εβδομάδες.

Η τυπική εικόνα της μηνιγγίτιδας από εντεροϊούς περιλαμβάνει υψηλό πυρετό 40°C ο οποίος παρουσιάζει διφασική πορεία στην πρώτη φάση παρατηρείται γριππώδης συνδρομή ή φαρυγγαλγία, μεσολαβεί διάστημα χαμηλού πυρετού ή απυρεξίας και κατά τη δεύτερη φάση παρατηρείται ξανά εμπύρετο με κεφαλαλγία, ανορεξία, εξάνθημα που συνοδεύονται από σημεία μηνιγγισμού (αυχενική δυσκαμψία, Σημεία Kernig και Brudzinski).

Εστιακά νευρολογικά σημεία ή γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί είναι σπάνιοι εκτός από τη νεογνική ηλικία. Τα νεογνά που προσβάλλονται παρουσιάζουν μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και έχουν αυξημένο κίνδυνο για συστηματικές εκδηλώσεις όπως μυοκαρδίτιδα, νεκρωτική εντεροκολίτιδα με αυξημένη θνησιμότητα.

Ενώ πιστεύεται ότι οξείες και χρόνιες επιπλοκές από μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς είναι σπάνιες, κατά τη διάρκεια επιδημιών με νόσο χεριών, ποδιών, στόματος από τον εντεροϊό 71 έχει παρατηρηθεί μηνιγγίτιδα με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μελέτες στο Ηνωμένο Βασίλειο δείχνουν ότι σε βρέφη με μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς μικρότερα του έτους παρατηρήθηκαν νευρολογικές διαταραχές μέχρι την ηλικία των 5 ετών.

Σε ασθενείς με φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία, η λοίμωξη του ΚΝΣ μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα με τον εντεροϊό 11 διαδράμει βαρέως και τείνει να χρονίζει με ιδιαίτερα σοβαρές επιπλοκές. Στην αγγλική βιβλιογραφία παρουσιάζεται σαν CEMA (Chronic encephalitis and meningitis with agammaglobulinaemia). Σημαντικό ποσοστό από τα παιδιά αυτά παρουσιάζει δερματομυοσίτιδα, ηπατίτιδα, αρθρίτιδα ή μυοκαρδίτιδα ταυτόχρονα ή μετά από τη λοίμωξη του ΚΝΣ. Όταν τα ανοσοκατεσταλμένα αυτά παιδιά ζουν επίσης σε χώρες όπου δεν ισχύει καθολικός εμβολιασμός βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν παραλυτική πολιομυελίτιδα.

Από την ομάδα των ερπητοϊών λοιμώξεων του ΚΝΣ προκαλούν οι Ερπητοϊός HSV 1 και Ερπητοϊός HSV 2 οι οποίοι αποτελούν το αίτιο της οξείας σποραδικής εγκεφαλίτιδας σε παιδιά και ενήλικες. Οι ιοί του έρπητα προκαλούν εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα, μυελίτιδα και κατά περίπτωση ριζίτιδα. Η πιο σοβαρά κλινική μορφή είναι η εγκεφαλίτιδα με θνητότητα 70%, αν παραμείνει αθεράπευτη.

Η ιογενής μηνιγγίτιδα από έρπητα οφείλεται κατά κύριο λόγο στον HSV2 και δεν είναι πάντα συνδεδεμένη με κλινικές εκδηλώσεις έρπητα των γεννητικών οργάνων. Ο HSV 2 έχει συνδεθεί με την υποτροπιάζουσα άσηπτη ερπητική μηνιγγίτιδα, τη γνωστή μας μηνιγγίτιδα Mollaret. Η μηνιγγίτιδα από HSV προβάλλει με κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία και πυρετό. Η εγκεφαλίτιδα που συνηθέστερα προκαλείται από τον HSV 1 αντίθετα προβάλλει με εστιακή συμπτωματολογία, πτώση του επιπέδου συνείδησης και προσβολή του κροταφικού λοβού με αλλαγές στο χαρακτήρα του ατόμου, ψευδαισθήσεις, αλαλία. Η HSV-2 μηνιγγίτιδα παρουσιάζει ιδιαίτερα βαριά μορφή σε ανοσοκατεσταλμέ-

να άτομα. Σε αυτά τα άτομα παρουσιάζονται υποτροπές σε ποσοστό 10 έως 30% σε χρονικό διάστημα 1 εβδομάδας έως και 3 μηνών μετά την πλήρη θεραπεία και ίαση.

Άλλοι ερπητοϊοί που προκαλούν μηνιγγοεγκεφαλίτιδα είναι ο Epstein – Barr virus EBV, CMV, VZV και ο ανθρώπινος ερπητοϊός 6,7 και 8. Η μηνιγγίτιδα με αυτούς τους ιούς απαντάται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Η κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας δε διαφέρει από αυτή του έρπητα 2, αλλά υπάρχει επιπρόσθετα η ιδιαίτερη συμπτωματολογία από κάθε ιό. Σε σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης σκεφτόμαστε τον EBV, σε εξάνθημα ανεμοβλογιάς (γενικευμένο πομφολυγώδες) τον VZV, ενώ σε αιφνίδιο εξάνθημα τον HHV-6 και σπανιότερα τους HHV 7 και 8.

Οι Flaviviruses είναι ιοί που μεταδίδονται από τσιμπούρια και κουνούπια σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές και η εμφάνισή τους έχει εποχικό χαρακτήρα. Σε αυτές τις λοιμώξεις του ΚΝΣ περιλαμβάνονται η ιαπωνική εγκεφαλίτιδα τύπου Β, η λοίμωξη από ιό του Δυτικού Νείλου, η εγκεφαλίτιδα St Louis και εγκεφαλίτιδα Murray Valley. Οι περισσότερες λοιμώξεις από Flaviviruses είναι ασυμπτωματικές ή προκαλούν ήπιες εμπύρετες λοιμώξεις παρά μηνιγγίτιδα με μια περίοδο επώασης 5-15 ημερών. Η χαρακτηριστική επιπλέον συμπτωματολογία του ιού του Δυτικού Νείλου περιλαμβάνει αρθραλγία, εξάνθημα, πυρετό, ενώ της ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμέτους.

Η εγκεφαλίτιδα Japanese B προβάλλει κυρίως σαν εγκεφαλίτιδα, ενώ η προσβολή του ΚΝΣ από τον ιό του Δυτικού Νείλου και St. Louis Encephalitis είναι μηνιγγίτιδα σε ποσοστό πάνω από 40%. Το ίδιο και για το 50% των περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας Murray Valley.

Από τα συχνότερα αίτια ιογενούς μηνιγγίτιδας είναι ο ιός της παρωτίτιδας κυρίως σε πληθυσμούς που δεν είναι εμβολιασμένοι. Εμφανίζεται με μηνιγγίτιδα σε 10–30% των ατόμων που προσβάλλονται. Τα αγόρια προσβάλλονται 2–5 φορές συχνότερα. Κυρίως προσβάλλει τα παιδιά αλλά τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί και σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες που δεν έχουν λάβει τη δεύτερη δόση του εμβολιασμού.

Η μηνιγγίτιδα από τον ιό της παρωτίτιδας είναι συχνότερη σε σχέση με την εγκεφαλίτιδα και στην τυπική της εικόνα χαρακτηρίζεται από πυρετό και εμέτους. Η κλινική της εικόνα περιλαμβάνει υψηλό πυρετό που διαρκεί 72–96 ώρες. Διόγκωση των σιελογόνων αδένων είναι παρούσα μόνο στο 50% των περιπτώσεων. Η πτώση του πυρετού συνοδεύεται και από την ίαση. Πολύ λίγες είναι οι περιπτώσεις που τα παιδιά που έχουν προσβληθεί παρουσιάζουν εγκεφαλίτιδα, νευροπάθειες, μυελίτιδα ή σύνδρομο Guillan-Barre. Άσηπτη μηνιγγίτιδα σπάνια παρουσιάζεται και μετά από εμβολιασμό με MMR 1:1000000 δόσεις.

Η μηνιγγίτιδα από HIV είναι κατά βάση φαινόμενο ορομετατροπής. Παρουσιάζεται με την τυπική κλινική εικόνα της λοιμώδους μονοπυρήνωσης με πυρετό και λεμφαδενοπάθεια, φαρυγγαλγία και εξάνθημα. Σε ένα μικρό ποσοστό αυτών των ατόμων, η μηνιγγίτιδα εξελίσσεται σε χρόνια μηνιγγίτιδα με εστιακά νευρολογικά σημεία, νευρίτιδες κρνιακών νεύρων ή άλλα εστιακά νευρολογικά σημεία.

Σε όλες τις περιπτώσεις με άσηπτη μηνιγγίτιδα όπου μπορεί να υπάρχει υποψία HIV πρέπει να γίνεται η αντίστοιχη δοκιμασία ανίχνευσης του ιού. Επίσης ασθενείς με μηνιγγίτιδα και ευκαιριακές λοιμώξεις πρέπει να ελέγχονται για HIV.

Τέλος μια σειρά νόσων από ιούς μπορεί να εμπλακεί με μηνιγγίτιδα.

Έτσι, η ιλαρά κατά περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα ακόμη και μετά από τον εμβολιασμό με MMR.

Ο ιός λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (LCHV) μεταδίδεται από τα ποντίκια στον άνθρωπο. Η μηνιγγίτιδα εκδηλώνεται μετά από εμπύρετη πρόδρομη λοίμωξη με μυαλγίες και φαρυγγίτιδα. Μεταγενέστερες εκδηλώσεις είναι η αρθρίτιδα, περικαρδίτιδα ή αλωπεκία. Άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι δυνατόν να επιπλέξει λοιμώξεις από αδενοϊό, ιό γρίπης και παραγρίπης. Σποραδικές περιπτώσεις άσηπτης μηνιγγίτιδας έχουν παρατηρηθεί και μετά από αντιγριππικό εμβολιασμό. Η κλινική της εικόνα δεν διαφέρει από αυτήν της ιογενούς μηνιγγίτιδας.

κεφάλαιο 4^ο

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ – ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η οσφυονωτιαία παρακέντηση και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποτελεί τη βασικότερη εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση όλων των μορφών της μηνιγγίτιδας.

Παιδιά με υποψία μηνιγγίτιδας πρέπει να παρακεντούνται και να εξετάζεται το ΕΝΥ, εκτός εάν συντρέχουν συγκεκριμένες αντενδείξεις. Οι αντενδείξεις διενέργειας οσφυονωτιαίας παρακέντησης είναι οι παρακάτω:

1. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση: σημεία που την υποδηλώνουν είναι, η πτώση του επιπέδου συνείδησης με βάση την κλίμακα Γλασκώβης, το οίδημα οπτικών θηλών, εστιακά νευρολογικά σημεία. Εδώ εξαιρείται η μεμονωμένη πάρεση της VI και VII εγκεφαλικής συζυγίας. Σε παρατεταμένους σπασμούς αναβάλλεται η οσφυονωτιαία παρακέντηση, ενώ σε μικρής διάρκειας απλούς πυρετικούς σπασμούς αναβάλλεται η ΟΝΠ μόνο για 30 min.
2. Ιστορικό νόσων του ΚΝΣ: υδροκέφαλος, μετά από τραύμα ή νευροχειρουργική επέμβαση, ύπαρξη μόνιμης παροχέτευσης του ΚΝΣ.
3. Ανοσοκαταστολή HIV/AIDS, θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, μετά από μεταμόσχευση.
4. Αιμορραγική διάθεση.
5. Καρδιοαναπνευστική αστάθεια

Η οσφυονωτιαία παρακέντηση πρέπει να αναβάλλεται σ' αυτές τις περιπτώσεις. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι αναβάλλεται και η κατάλληλη αντιμικροβιακή και υποστηρικτική θεραπεία.

Η αρχική εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού περιλαμβάνει τη μικροσκοπική εξέταση και τη χρώση Gram, την καλλιέργεια και τη μέτρηση της πρωτεΐνης και του σακχάρου.

Τα ευρήματα στο ENY ανάλογα με την μηνιγγίτιδα είναι:

ENY	Φυσ.	Ιογενής	Βακτηριακή	Μερικώς θεραπευθείσα
Λευκά	<5	<1000	>1000	>1000
ΠΜΝ	0	20-40%	>85-90%	>80%
Πρωτεΐνη (mg/dL)	<40	φυσ <100	>100-200	60-100+
Γλυκόζη (mmol/L)	≥2,5	κφ	μη ανιχνεύσιμη	<2,2
Λόγος γλυκόζης αιμ/γλυκόζης ENY	≥0,6	κφ	<0,4	<0,4
Gram χρώση	-	-	75-95%	55-75%
Καλλιέργεια	-	-	>75-85%	<85%

Τυπικά στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η πίεση του ENY είναι αυξημένη και μπορεί να φτάσει τα 60 cm στήλης ύδατος. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο ENY είναι >1000 κύτταρα /mm³, αλλά μπορεί και να μην είναι αυξημένα σε πρώιμη φάση της νόσου. Επίσης σε ποσοστό περίπου 4% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας μπορεί να μην έχουμε πλειοκύτωση στο ENY αυτό συμβαίνει στα πρόωρα νεογνά(15%) και σε αυτά ηλικίας μικρότερης των 4 εβδομάδων. Η πλειοψηφία των κυττάρων είναι πολυμορφοπύρνα. Σε 10% των περιπτώσεων όμως ο τύπος μπορεί να είναι λεμφοκυτταρικός. Αυτό είναι συχνότερο στη μηνιγγίτιδα από λιστέρια και στην νεογνική μηνιγγίτιδα από gram (-) εντεροβακτηριοειδή.

Η πρωτεΐνη στο ENY είναι αυξημένη (100-200mg/dL) και η γλυκόζη χαμηλή (Λόγος Γλυκόζης ENY προς γλυκόζη πλάσματος <0,4). απόλυτη τιμή γλυκόζης <40 mg/dl είναι ενδεικτική βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

Η Gram χρώση αναδεικνύει εάν υπάρχουν βακτήρια στο ENY και έχει ειδικότητα 100%. Σε μελέτη 85 παιδιών με μηνιγγίτιδα για τον προσδιορισμό του αριθμού των βακτηριδίων (Bingeu et al) βρέθηκαν αριθμοί βακτηρίων μεταξύ 2x10⁹ έως 4x10⁹ cfu/ml. Ο αριθμός των βακτηριδίων ήταν μεγαλύτερος σε μηνιγγίτιδα που οφειλόταν σε group B στρεπτόκοκκο και E coli, καθώς και σε παιδιά ηλικίας 1-6 μηνών. Το ελάχιστο όριο για να είναι η Gram χρώση θετική ήταν 10.000 cfu/ml ENY. Η Gram χρώση είναι θετική στο 90% των παιδιών με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα, σε 80% παιδιών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα και το 1/3 των παιδιών με μηνιγγίτιδα από λιστέρια. Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στο ENY σε συνδυασμό με θετική χρώση gram αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση της μηνιγγίτιδας.

Η κυτταροφυγοκέντρηση αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα να βρεθούν μικροοργανισμοί στο ENY.

Στην ατελώς θεραπευθείσα μηνιγγίτιδα η Gram χρώση μπορεί να παραμένει θετική σε 89-90% των περιπτώσεων και εξαρτάται από τη συγκέντρωση και τον τύπο των βακτηριδίων στο ENY. Παιδιά που έλαβαν αγωγή με αντιβιοτικά τείνουν να έχουν υψηλότερη γλυκόζη ENY και υψηλότερο λεύκωμα ENY, ενώ ο απόλυτος αριθμός των πολυμορφοπύρνων δεν επηρεάζεται σημαντικά.

Η καλλιέργεια του ENY μπορεί να είναι αρνητική εάν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών. Για παράδειγμα, ο μηνιγγιτιδόκοκκος στο ENY καταστρέφεται 2 ώρες μετά τη χορήγηση κεφαλοσπορίνης 3^{ης} γενιάς, ενώ η αποστείρωση του ENY από τον πνευμονιόκοκκο ξεκινά 4hr μετά την έναρξη της θεραπείας.

Έχει γίνει προσπάθεια να βρεθεί κανόνας (Bacterial Meningitis score) που να προσδιορίζει το κίνδυνο ύπαρξης βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με πλειοκύτωση στο ENY. Με βάση αυτούς τους κανόνες παιδιά βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο να πάσχουν από βακτηριακή μηνιγγίτιδα, όταν δεν υπάρχει τίποτε από τα παρακάτω:

Θετική χρώση κατά gram, απόλυτος αριθμός πολυμορφοπυρήνων ≥ 1000 κύτταρα/mm³, πρωτεΐνη ENY ≥ 80 mg/dL, αριθμός λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ≥ 10.000 κύτταρα/mm³ και παρουσία σπασμών λίγο πριν ή κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο.

Ο κανόνας (score) δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε παιδιά με σηψαιμία, γνωστή νευροχειρουργική νόσο, ανοσοκαταστολή, τραυματική οσφυονωτιαία παρακέντηση και χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας στις προηγούμενες 48 ώρες.

Σε μεγάλη πάντως πολυκεντρική μελέτη που εφαρμόστηκε το score (Nigrovic et al.) έδειξε ότι αν απουσιάζουν όλα τα κριτήρια ο κίνδυνος για ύπαρξη βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι 0,1%. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι μικρότερη από 100%.

Άλλες μέθοδοι ανίχνευσης των βακτηρίων του ENY εκτός από την καλλιέργεια έχουν δοκιμαστεί και είναι χρήσιμες σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αντιβιοτικά ή σε αυτούς τους οποίους η χρώση Gram (-) είναι αρνητική και η καλλιέργεια είναι αρνητική μέσα στις 72 πρώτες ώρες. Αυτές οι μέθοδοι είναι: η ανίχνευση βακτηριδίων με την μέθοδο Latex, PCR, loop mediated ισοθερμικός πολλαπλασιασμός, μικροσυστοιχίες biochip και η ανοσοχρωματογραφία.

Η μέθοδος ανίχνευσης βακτηρίων με τη μέθοδο Latex χρησιμοποιεί σφαιρίδια Latex στα οποία έχουν προσροφηθεί ειδικά αντισώματα για βακτήρια. Η μέθοδος Latex είναι ταχεία, η συγκόλληση είναι ορατή με γυμνό οφθαλμό, αλλά η ευαισθησία της ποικίλλει ανάλογα με τον παθογόνο μικροοργανισμό. Την μεγαλύτερη ευαισθησία την δείχνει για τον αιμόφιλο της ινφλουέτζας (88%), για τον πνευμονιόκοκκο (87%) και το στρεπτόκοκκο της ομάδας B (88%), αλλά είναι πολύ χαμηλή για τον μηνιγγιτιδόκοκκο (61%). Σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας με αρνητικό άμεσο παρασκεύασμα και αρνητική καλλιέργεια μπορεί να προσφέρει βοήθεια σε 5-9% των περιπτώσεων.

Η χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης δίνει τη δυνατότητα εύρεσης του γενετικού υλικού των βακτηριδίων και των ιών που προκαλούν μηνιγγίτιδα στο ENY. Έχουν μελετηθεί και εφαρμοστεί πολλαπλές τεχνικές με PCR. Η διαδοχική πολλαπλή PCR (sequential-multiplex PCR) έχει αξία σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιβιοτικά.

Ο αριθμός των ελαχίστων βακτηρίων που ανιχνεύονται διαφέρει στις διάφορες τεχνικές. Σε μελέτη που έγινε το 2009 (Chiba et al.) βρέθηκε ότι με real time PCR μπορούν να ανιχνευθεί αριθμός βακτηρίων μικρότερος από 2 για το E.coli, 2 για N meningitidis και S pneumoniae, 16 στελέχη από Listeria monocytogenes και 28 στελέχη από group B streptococcus. Ενώ η ευρεία PCR με στόχο το 16S ριβοσωμικό DNA (brodrange 16S

ribosomal DNA PCR) ανιχνεύει 10-200 μικροοργανισμούς/ml/ENY. Η μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (real-time PCR) είναι ταχεία και απαιτείται 1,5 ώρα για να γίνει η ανίχνευση του DNA και να έχουμε το χρήσιμο για την κλινική πράξη αποτέλεσμα.

Για την ανίχνευση παθογόνων μικροοργανισμών από δείγματα αίματος σε παιδιά με σηψαιμία, μηνιγγίτιδα έχει δοκιμαστεί η Gram – Stain- specific – probe based real time PCR (GSPBRT-PCR) που και αυτή βασίζεται στην ανίχνευση του 16 s ριβοσωμιακού RNA ανιχνεύει ταυτόχρονα Gram(+) και Gram(-) βακτηρίδια σε ελάχιστο αριθμό (Wu YD et al.). Τέλος, ειδική PCR για την ανίχνευση οροτύπων του πνευμονιόκοκκου έχει αναπτυχθεί (RCR – based serotyping of *S pneumoniae*) που χρησιμοποιεί ειδικά primers για την ταξινόμηση. Βοηθά στο να ανιχνευτούν οι ορότυποι του πνευμονιόκοκκου που επικρατούν σε έναν πληθυσμό. (ιδιαίτερα όπου η χρήση των αντιβιοτικών είναι αλόγιστη).

Άλλες τεχνικές για την εύρεση των βακτηριδίων είναι η (LAMP) loop – mediated Isothermal amplification η οποία πολλαπλασιάζει το DNA των βακτηριδίων σε ισοθερμική κατάσταση (63°C). Είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος, κυρίως στις τεχνολογικά υποανάπτυκτες χώρες, γιατί δεν απαιτεί ιδιαίτερο εξοπλισμό και τα αποτελέσματα είναι ορατά με γυμνό μάτι (βασισμένα στη θολερότητα του παρασκευάσματος ή την ανάπτυξη χρώματος με SYBR (Greendye χρώση με βάση τα νουκλεϊκά οξέα). Η μέθοδος μπορεί να ανιχνεύσει έως και 10 στελέχη πνευμονιόκοκκου σε σάλιο, θέλει όμως βελτίωση για να εφαρμοστεί στη διάγνωση της μηνιγγίτιδας (Kim DW et al.).

Η ανίχνευση των μικροοργανισμών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να γίνει με χρήση μικροσυστοιχιών ή biochip τα οποία εκτελούν εκχύλιση του DNA των βακτηρίων από το ENY, πολλαπλασιασμό του εξαγόμενου DNA από ENY και υβριδισμό του σημασμένου γενετικού υλικού με ολιγονουκλεοτιδικούς οδηγούς. Όλα αυτά είναι εύκολα σε πραγματοποίησιμη ενσωματωμένη μικροσυστοιχία (Beu R et al).

Η ανοσοχρωματογραφική μέθοδος για την ανίχνευση του πνευμονιόκοκκου εκτιμήθηκε σε 122 παιδιά με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα. Συγκρινόμενη με την καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου (ευαισθησία 71%) και μέθοδο Latex (ευαισθησία 86%) η ανοσοχρωματογραφία είχε 100% ευαισθησία, αποδεικνύοντας ότι η εφαρμογή της θα είναι χρήσιμη στο μέλλον στη διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας.

Τέλος, η λακτόζη του ENY είναι αυξημένη (>35mg/dl) σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Δύο μεταanalύσεις έδειξαν ότι αυξημένη λακτόζη ENY είναι σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό εύρημα μεταξύ ιογενούς και βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας (Huy et al., Satushima et al.). Η τιμή όμως επηρεάζεται από παραμέτρους, όπως χρήση αντιβιοτικών (μείωση τιμής), σπασμοί, εγκεφαλική υποξία (αύξηση των επιπέδων). Η χρήση της στη διαφοροδιάγνωση της μηνιγγίτιδας απαιτεί περισσότερες μελέτες.

Εκτός από την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που είναι η σημαντικότερη για τη διάγνωσή της, στη διάγνωση της μηνιγγίτιδας χρησιμεύουν, αλλά με μικρότερη διαγνωστική αξία και οι εξετάσεις του περιφερικού αίματος. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος, έλεγχο της πήξης και βιοχημικούς δείκτες – ηλεκτρολύτες ιδιαίτερα αν συνυπάρχει σηψαιμία και χρειάζεται χορήγηση

ενδοφλέβιων υγρών. Η γλυκόζη ορού πρέπει απαραίτητα να μετράται για να γίνουν οι απαραίτητες συγκρίσεις με τη γλυκόζη του ΕΝΥ. Η γλυκόζη ορού μπορεί να είναι χαμηλή σε παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ιδιαίτερα αν το παιδί έχει παρουσιάσει σπασμούς.

Καλλιέργειες αίματος πρέπει να λαμβάνονται σε όλα τα παιδιά με υποψία βακτηριακής ή και ιογενούς μηνιγγίτιδας. Έχουν ιδιαίτερη διαγνωστική αξία, όταν λόγω αντενδείξεων δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί οσφυονωτιαία παρακέντηση. Η πιθανότητα θετικής αιμοκαλλιέργειας εξαρτάται από το βακτηριακό παράγοντα και αποβαίνει θετική στο 40% των παιδιών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα. Το ποσοστό αυξάνεται σε 50-90% σε μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο της ινφλουέτζας και σε περίπου 75% σε μηνιγγίτιδα από πνευμονιόκοκκο. Στη γενική εξέταση αίματος η ύπαρξη λευκοκυττάρωσης και πολυμορφοπυρήνωσης υποδηλώνει την ύπαρξη βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

Από τους δείκτες φλεγμονής τόσο η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη, όσο και η προκαλσιτονίνη έχουν αξιολογηθεί στη διαφοροδιάγνωση ιογενούς από βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης σε συνδυασμό με κλινικά ευρήματα ίσως βοηθούν στη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Αν και αυξάνει την ευαισθησία ενός scoring συστήματος μαζί με τα κλινικά ευρήματα προς το παρόν το scoring αυτό δεν είναι καθολικά αποδεκτό.

Η αύξηση της CRP, όσο και της προκαλσιτονίνης μπορεί να υποδηλώνουν βακτηριακή μηνιγγίτιδα, καμία όμως και από τις δύο μετρήσεις δεν μπορεί από μόνη της να θέσει ή να αποκλείσει τη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

Απεικόνιση με αξονική τομογραφία εγκεφάλου έχει ένδειξη να γίνει όταν το παιδί έχει πυρετό που επιμένει ή παρατείνεται, σε αύξηση της περιμέτρου του κρανίου ιδιαίτερα στα νεογνά, σε σημεία εστιακής συμπτωματολογίας από το ΚΝΣ, σε αυξημένη ενδοκρανια πίεση (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος οπτικών θηλών), σε αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών π.χ. απόστημα, σε παιδιά που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις (Shunt), υδροκέφαλο. Ένδειξη για διενέργεια αξονικής τομογραφίας έχουμε και σε παιδιά με επιδείνωση της νευρολογικής τους εικόνας (όπως σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης). Σε αυτούς τους ασθενείς η αξονική τομογραφία θα γίνει πριν την εκτέλεση της οσφυονωτιαίας παρακέντησης αν και μία φυσιολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν αποκλείει πλήρως τον κίνδυνο αυξημένης ενδοκρανιας πίεσης.

Εργαστηριακά ευρήματα ιογενούς μηνιγγίτιδας

Η περισσότερο απαραίτητη και χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας είναι η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Επίσης στην διάγνωση συμβάλλουν και μερικές ακόμη εργαστηριακές εξετάσεις.

Η μικροσκοπική εξέταση του ΕΝΥ όσον αφορά τις ιογενείς μηνιγγίτιδες δεν θέτει τη διάγνωση, αλλά η χρώση Gram και η διαφοροδιαγνωστική σκέψη με βάση τον αριθμό των λευκών και τον τύπο τους θέτει την ισχυρή υποψία της βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας ή της μηνιγγίτιδας από μύκητες. Επίσης η κυτταρολογική εξέταση του ΕΝΥ θα αποκλείσει μια νεοπλασματική μηνιγγίτιδα.

Η πιθανότητα ύπαρξης ιογενούς αιτιολογίας μηνιγγίτιδας αυξάνει, όσο η χρώση Gram ή οι καλλιέργειες του ENY αργότερα είναι αρνητικές. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό ν' αποκλειστούν άλλα αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδας. Επιπλέον πρέπει άμεσα ν' αποκλειστούν: η φυματιώδης μηνιγγίτιδα και η μηνιγγίτιδα από μύκητες (ιδιαίτερα συχνές στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα και σε περιοχές με αυξημένη συχνότητα TB).

Τα βιοχημικά και η Γενική εξέταση του ENY

Πλειοκύτωση του ENY από λεμφοκύτταρα αναφέρεται συχνά σαν απόδειξη της διάγνωσης της ιογενούς μηνιγγίτιδας. Παρόλα αυτά μία επικράτηση των πολυμορφοπυρήνων μπορεί να βρεθεί στα πρώιμα στάδια της ιογενούς μηνιγγίτιδας γρήγορα όμως μέσα σε 6-48 ώρες ο πολυμορφοπυρηνικός τύπος αλλάζει.

Ο αριθμός των κυττάρων, στη μικροσκοπική εξέταση του ENY κυμαίνεται μεταξύ 20-500 κυττάρων/ml, σπάνια όμως μπορεί να φτάσει και τα 1000 κύτταρα/ml. Σε αρκετές ιογενείς μηνιγγίτιδες έχει βρεθεί επικράτηση των μονοκυττάρων.

Η υπόλοιπη βιοχημική εξέταση του ENY στην ιογενή μηνιγγίτιδα θα δείξει για το λεύκωμα φυσιολογικές έως και ελαφρά αυξημένες τιμές, συνήθως χαμηλότερες από 150mg/dL (αλλά στη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από τον ιό του Δυτικού Νείλου μπορεί να ξεπεράσει και τα 1000mg/dL). Η γλυκόζη του ENY στις ιογενείς μηνιγγίτιδες είναι ελαφρά μειωμένη ή φυσιολογική, αλλά συνήθως $\geq 40\%$ της γλυκόζης του ορού. Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από CMV έχει συνδεθεί με χαμηλή γλυκόζη ορού.

Απομόνωση του ιού από καλλιέργειες δειγμάτων ENY, αίματος, ούρων είναι η πιο ακριβής εξέταση για τη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας από διαφορετικούς ιούς. Αλλά η εξέταση είναι αργή (4-10 ημέρες), ακριβή και έχει χαμηλή ευαισθησία (65-75%) επιπλέον κάποιοι από τους ιούς Coxsackie καλλιεργούνται μόνο μετά από ενοφθαλμισμό σε ποντίκια. Πρόοδος στη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια με την καθιέρωση της PCR για την ανίχνευση των ιών στο ENY.

Η PCR έχει κυρίως αντικαταστήσει τις καλλιέργειες ιών και τις ορολογικές εξετάσεις για τη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας, αυξάνοντας και τη διαγνωστική ακρίβεια. Τα αποτελέσματα της PCR είναι διαθέσιμα νωρίτερα σε σχέση με τις καλλιέργειες. Στα περισσότερα εργαστήρια υπάρχουν πάντα διαθέσιμες PCR για εντεροϊούς και HSV και σε πιο ειδικά εργαστήρια υπάρχει η δυνατότητα PCR για CMV, VZV (ιός ανεμευλογιάς) και Epstein Barr Virus. Η PCR αντίστροφης τρανσκριπτάσης (RT-PCR) αποτελεί γρήγορη μέθοδο και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία απ' ό,τι η καλλιέργεια των εντεροϊών, όπως έδειξαν οι Vuotinnen και συνεργάτες. Η PCR για ανίχνευση ερπητοϊών αποτελεί επίσης άριστη διαγνωστική μέθοδο για την ακρίβεια και την ευαισθησία της.

Η τεχνολογία της PCR έχει βελτιωθεί σημαντικά όσον αφορά την ειδικότητά της και το χρόνο απόκτησης των αποτελεσμάτων. Έτσι, νέες μέθοδοι με τα παραπάνω χαρακτηριστικά έχουν αναπτυχθεί όπως η multiple nested PCR, η realtime PCR (σε πραγματικό χρόνο), η resolved fluorometric PCR. Η γρήγορη διάγνωση με RT-PCR έχει μειώσει σημαντικά την ανάγκη για νοσηλεία και την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς.

Επομένως είναι μεγάλη ανάγκη για διενέργεια της RT-PCR στα νοσοκομειακά εργαστήρια (μέσα σε 48hr από την παραλαβή του ασθενή για τον περιορισμό του χρόνου νοσηλείας).

Όταν η λήψη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι δύσκολη, λήψη καλλιιεργειών από το φάρυγγα ή τα κόπρανα βοηθά στη διάγνωση των λοιμώξεων από εντεροϊούς. Παρόλα αυτά όμως η συσχέτιση των θετικών καλλιιεργειών αυτών των δειγμάτων με την προέλευση της ιογενούς μηνιγγίτιδας δεν έχει απολύτως αξιολογηθεί. Εν τούτοις σε μελέτη των Kurilla και συνεργάτες φάνηκε ότι η διεξαγωγή PT-PCR για εντεροϊούς στα κόπρανα έχει χρησιμότητα μαζί με τις άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, όταν η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι μεγαλύτερη από 48hr.

Ορολογικές εξετάσεις στον ορό (ή /και σε δείγματα ENY) είναι επί του παρόντος η κύρια μέθοδος διάγνωσης για αρκετούς ιούς που προκαλούν μηνιγγίτιδα. Ορολογικές μετρήσεις αποτελούν τη βασική εργαστηριακή μέθοδο διάγνωσης της μηνιγγίτιδας που οφείλεται στον ιό της παρωτίτιδας, τους flaviviruses, HIV και LCMV. Οι ορολογικές αυτές μετρήσεις μπορεί να είναι αρνητικές στα πρώιμα στάδια της νόσου και γι' αυτό χρειάζεται ένας 2^{ος} προσδιορισμός κατά τη φάση της ανάρρωσης περίπου 2 εβδομάδες αργότερα.

Πρακτικά εάν η PCR για ιούς είναι αρνητική, τότε χρειάζεται να γίνουν ορολογικές εξετάσεις για διάφορους ιογενείς παράγοντες ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά και το ιστορικό έκθεσης. Όταν οξεία λοίμωξη από HIV είναι ύποπτη, ακόμη και αρνητική ορολογική εξέταση απαιτεί επιπλέον διερεύνηση (όπως p24 μέτρηση, HIV PCR, ιϊκό φορτίο) σε αυτά τα παιδιά και σε εφήβους όπου υπάρχουν ισχυροί παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από HIV ή νόσο κατά την ορομετατροπή. Γενικά οι ορολογικές μετρήσεις στο πλάσμα ή και στο ENY αποτελούν το κύριο μέσο διάγνωσης για τους flaviviruses (WNV and JBE) και τον HIV. Είναι επίσης χρήσιμοι για τη διάγνωση της παρωτίτιδας και της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας. Υποβοηθητικές είναι οι ορολογικές εξετάσεις για να αποκλειστούν άλλα αίτια άσηπτης μηνιγγίτιδας (Syphilis, Νόσος του Lyme, Λεπτοσπείρωση) ή στην ατελώς θεραπευθείσα βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Απεικόνιση του ΚΝΣ με αξονική τομογραφία ή MRI (μαγνητική τομογραφία) είναι χρήσιμη περισσότερο στις εγκεφαλίτιδες και τον προσδιορισμό του αιτίου τους κυρίως όσον αφορά τους ερπητοϊούς και τους Flaviviruses. Η MRI είναι περισσότερο ευαίσθητη εξέταση στο να αναδείξει απομυελινωτικές βλάβες και ήπιες αλλοιώσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος που συνδέονται με την εγκεφαλίτιδα. Η εγκεφαλίτιδα από Flaviviruses παρουσιάζει βλάβες ορατές με MRI στα βασικά γάγγλια και στο στέλεχος, ενώ στην ερπητική εγκεφαλίτιδα οι αλλαγές είναι έκδηλες στον κροταφικό λοβό.

κεφάλαιο 5^ο

Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ PCR ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η εφαρμογή της PCR δηλαδή της αντίδρασης αλυσιδωτής πολυμεράσης σαν μέθοδος που επιτρέπει τη γρήγορη αντιγραφή του γενετικού υλικού (DNA) το 1985 έφερε επανάσταση στην κλινική ιατρική. Με την πορεία των χρόνων έγινε σημαντικό μέσο στη διάγνωση των λοιμωδών νοσημάτων και κακοθειών και εφαρμόστηκε στην προγεννητική διάγνωση γενετικών νοσημάτων, καθώς και στην ιατροδικαστική. Είναι επίσης αναπόσπαστο τμήμα της έρευνας στη μοριακή βιολογία.

Αρχικά ήταν μια χρονοβόρος και δύσκολη τεχνική η οποία βασιζόταν απλά στην επισκόπηση με γυμνό οφθαλμό των πολλαπλασιασμένων τμημάτων του γενετικού υλικού, γρήγορα εξελίχτηκε σε μια ταχεία τεχνική που επιτρέπει τη δημιουργία πολλαπλών αντιγράφων του γενετικού υλικού από μόνο ένα κύτταρο.

Η PCR είναι μια *in vitro* ενζυματική μέθοδος που επιτρέπει τη σύνθεση εκατομμυρίων αντιγράφων ενός συγκεκριμένου τμήματος του DNA (αλληλουχία νουκλεοτιδίων ή θραύσματος DNA).

Για να διεξαχθεί η PCR πρέπει να είναι γνωστή η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του τμήματος DNA που θέλουμε να πολλαπλασιάσουμε.

Η τεχνική της PCR γίνεται σε τρία στάδια:

1. Αποδιάταξη του DNA (denaturation)
2. Σύνδεση των εκκινητών στο DNA (annealing)
3. Επιμήκυνση των εκκινητών-σύνθεση DNA (oytensia)

Σε μια τυπική αντίδραση, το δίκλωνο DNA αποδιατάσσεται με θέρμανση στους 95°C. Στη συνέχεια οι εκκινητές, που δεν είναι τίποτε άλλο από απλά συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια δεσμεύονται με υβριδισμό στην αλυσίδα του DNA που θέλουμε να πολλαπλασιάσουμε. Οι εκκινητές (primers) δεσμεύονται με υβριδισμό στο DNA (εκμαγείο) σε θερμοκρασία 50-60°C. Ακολουθεί επώαση στους 72°C για την επιμήκυνση των εκκινητών από μία θερμοανθεκτική πολυμεράση του DNA (πολυμεράση).

Η διαδικασία επαναλαμβάνεται και οι νεοσύστατοι κλώνοι χρησιμοποιούνται ως εκμαγεία για την *in vitro* σύνθεση του DNA μετά από κάποιους κύκλους (20 με 30).

Το επικρατές προϊόν είναι ένα θραύσμα DNA που το μέγεθός του αντιστοιχεί στην απόσταση μεταξύ των δύο αρχικών εκκινητών. Η όλη διαδικασία κλωνοποίησης ενός θραύσματος DNA διαρκεί μερικές ώρες σε σχέση με τις μερικές ημέρες για την *in vivo* διαδικασία κλωνοποίησης.

Η PCR χρησιμοποιείται για την ανίχνευση γενετικού υλικού παθογόνων μικροοργανισμών τόσο ιών, όσο και βακτηριδίων.

Ανίχνευση ιών μέσω PCR

Η ανίχνευση των ιών στις λοιμώξεις του ΚΝΣ δεν έχει βελτιστοποιηθεί για όλους τους ιούς. Παρόλα αυτά αποτελεί μία γρήγορη και αποτελεσματική μέθοδο που έχει σχεδόν αντικαταστήσει τις κλασικές μεθόδους της βιοψίας ιστών (εγκεφάλου) και ορολογικών μεθόδων που μετρούν αντισωματική απάντηση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, για τις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας.

Η PCR έχει ιδιαίτερη εφαρμογή στη διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων ξεχωριστά.

Η PCR όχι μόνο διαγιγνώσκει κάθε ιογενή λοίμωξη, αλλά επιτρέπει και τη μελέτη όλου του κλινικού φάσματος μιας νόσου, όπως μια ήπια άτυπη εγκεφαλίτιδα από έρπητα, όπως περιγράφεται παρακάτω.

1. Όταν εφαρμοστεί σε μεγάλο αριθμό κλινικών δειγμάτων μπορεί να βοηθήσει στο να μετρηθεί η συχνότητα που ιοί προκαλούν λοιμώξεις του ΚΝΣ. Σε μελέτη των Koskiniem και συνεργατών με 3231 ασθενείς με εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα ή μυελίτιδα βρέθηκε ότι 46% οφειλόταν σε ιό με την εξής συχνότητα VZV, Herpes Simplex (HSV), εντεροϊοί και influenza.
2. Η έλευση της PCR βοήθησε στον προσδιορισμό της τελικής διάγνωσης. Έτσι σε προδρομική συνεχή μελέτη του Lancet, αλλά όχι τυφλή έδειξε ότι με θετικό αποτέλεσμα PCR αυξάνεται 88 φορές η πιθανότητα της τελικής διάγνωσης λοίμωξης του ΚΝΣ σε σχέση με το αρνητικό αποτέλεσμα.
3. Με τις νέες multiplex PCR που μπορούν να ανιχνευτούν περισσότερα του ενός γονιδιώματα ιών, αν η μέθοδος δείξει 2 θετικά αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα π.χ. ο HIV μπορεί να υπάρχει μαζί με άλλους ιούς σε διπλή λοίμωξη.
4. Η αξιολόγηση γίνεται στις PCR τεχνικές με βάση την ευαισθησία και την ειδικότητα που μπορεί να είναι πολύ χαμηλή έως υψηλή.
5. Πολλές φορές ποσοτική PCR είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό του ιϊκού φορτίου. Το ιϊκό φορτίο είναι καθοριστικό για τη βαρύτητα της νόσου όπως σε λοίμωξη από CMV.

Παραδείγματα ιών που προκαλούν ιογενή μηνιγγίτιδα και ο ρόλος της PCR στη διάγνωσή της.

Ακολουθεί αναφορά για κάθε ιό ξεχωριστά.

Εντεροϊοί

Οι εντεροϊοί είναι RNA ιοί παθογόνοι για τον άνθρωπο και χωρίζονται στους ιούς πολιομυελίτιδας, coxsackievirus ομάδας A, coxsackievirus ομάδας B και echoviruses, νέοι εντεροϊοί, οι parechovirus. Οι parechovirus αποτελούν ξεχωριστό γένος. Οι ιοί προκαλούν νόσο κυρίως στα παιδιά, αλλά και στους ενήλικες. Οι κλινικές μορφές της νόσου είναι: εμπύρετη νόσος, άσηπτη μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα. Χρόνια μηνιγγοεγκεφαλίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η χρήση της PCR στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παιδιών με άσηπτη μηνιγγίτιδα όταν τίθεται υποψία ότι πρόκειται για εντεροϊούς, είναι αποτελεσματική. Η RT PCR (αντίστροφη τρανσκριπτάση PCR) για εντεροϊούς θέτει ταχέως και με ακρίβεια τη διάγνωση σε λιγότερο από 24 ώρες και σαφώς ταχύτερα απ' ότι η κλασική καλλιέργεια των ιών.

Διάφορες μεθοδολογίες PCR έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση. Πολλές έχουν αξιολογηθεί και βρέθηκαν με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Οι τιμές για την ευαισθησία και την ειδικότητα κυμαίνονται περί το 95% για την RTPCR για εντεροϊούς (Biusi και συνεργάτες). Ειδικά, όμως για το εγκεφαλονωτιαίο υγρό η μέθοδος χρειάζεται περισσότερο αξιολόγηση, γιατί σε μικρούς πληθυσμούς ασθενών (1%) όπως σε επιδημία με τον εντεροϊό 71 σε δύο επιδημίες στις Η.Π.Α. (αριθμός ασθενών ήταν 16) μόνο 5% (31%) είχαν θετική την PCR για εντεροϊούς στο ΕΝΥ. Αν και οι πληθυσμοί ασθενών είναι μικροί πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Γενικά η χρήση RT PCR για εντεροϊούς είναι απόλυτα ενδεδειγμένη για παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα που νοσηλεύονται, γιατί βοηθά την τελική διάγνωση και συντομεύει το χρόνο νοσηλείας.

Ιοί του απλού έρπητα 1 και 2

Η PCR για την διάγνωση της άσηπτης μηνιγγίτιδας από τον ιόν του απλού έρπητα έχει μεγαλύτερη αξία για τους εξής λόγους:

- i) ο απλός έρπητας είναι το σημαντικότερο αίτιο της θανατηφόρου χωρίς θεραπεία σποραδικής ερπητικής εγκεφαλίτιδας,
- ii) υπάρχει αποτελεσματική με Acyclovir θεραπεία για την εγκεφαλίτιδα αυτή,
- iii) η μέθοδος είναι με πολλαπλές μελέτες σταθμισμένη με καλά αποτελέσματα.

Μέχρι τη χρησιμοποίηση της PCR για τη διάγνωση της ερπητικής εγκεφαλίτιδας η διάγνωση της νόσου ήταν δυνατή μόνο με βιοψία εγκεφάλου. Η εγκεφαλίτιδα από απλό έρπητα είναι από τις ελάχιστες λοιμώξεις του ΚΝΣ, όπου είναι δυνατή η σύγκριση των τιμών της PCR με τα αποτελέσματα της εγκεφαλικής βιοψίας. Έτσι, ο απλός έρπης ανιχνεύτηκε με PCR σε 53 (98%) από τους 54 ασθενείς που είχαν θετική βιοψία εγκεφάλου από τον ιό του απλού έρπητα.

Η μέθοδος PCR για τον ιό του απλού έρπητα φαίνεται ότι έχει μέχρι σήμερα από τις μεγαλύτερες ευαισθησίες 96% και πολύ υψηλή ειδικότητα της τάξης του 99%. Επειδή σπανιότερα και ο απλός έρπητας τύπου 2 συνδέεται με περιπτώσεις άσηπτης μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, κυρίως σε νεογνά και ανοσοκατεσταλμένα άτομα γίνεται ταυτόχρονα και PCR για τον απλό έρπητα τύπου II.

Η ευαισθησία της μεθόδου επηρεάζεται από τη χρονική στιγμή διενέργειάς της. Η PCR για τον έρπητα τύπου I μπορεί να αποβεί αρνητική, παρόλη τη νόσηση κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων ημερών. Η επανάληψη της μεθόδου στο ίδιο δείγμα μερικές μέρες αργότερα μπορεί να δείξει θετικό αποτέλεσμα. Αυτό συμβαίνει διότι ο πολλαπλασιασμός του ιού είναι μεγαλύτερος στην διάρκεια της 1ης εβδομάδας της νόσου μετά την οποία μειώνεται σταδιακά. Σε προοπτική μελέτη σε 787 άτομα για την ανίχνευση πολλαπλών ιών διαπιστώθηκε ότι το θετικό αποτέλεσμα PCR είναι περισσότερο πιθανόν 4-14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου.

Βέβαια, εάν η θεραπεία με ακυκλοβίρη έχει ξεκινήσει, αυτή θα συνεχιστεί για 14 ημέρες και παρά το αρνητικό αποτέλεσμα κατά την πρώιμη φάση της νόσου, εάν δεν έχει τεθεί κάποια άλλη διάγνωση. Έχει διατυπωθεί η άποψη της επανάληψης της PCR μετά από 14 ημέρες της θεραπείας, αλλά αυτό δεν έχει γίνει αποδεκτό από όλους τους μελετητές, αν και το συστήνει η NIH anti-viral study των ΗΠΑ.

Ποσοτική PCR έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του ιϊκού φορτίου σε νεογνά και ενήλικες. Σε προοπτική όμως μελέτη φαίνεται ότι δεν βοηθά, ούτε είναι προγνωστικός δείκτης για κάθε ασθενή.

VZV (Varicella zoster virus)

Σε ασθενείς όπου υπάρχει υποψία λοίμωξης από VZV στα πλαίσια αναζωπύρωσης υπάρχει η δυνατότητα διενέργειας PCR με μία μέση ευαισθησία 80% και ειδικότητα 98%. Τα ποσοστά αυτά είναι καλύτερα χρησιμοποιώντας real time PCR που μετρά και το ιϊκό φορτίο από VZV στο ΚΝΣ. Μελέτες έδειξαν ότι το ιϊκό φορτίο είναι υψηλότερο σε παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα, παρά σε μεμονωμένη συμμετοχή των κρανιακών νεύρων.

Συμπερασματικά σε υποψία άσηπτης μηνιγγίτιδας από VZV, για τη διάγνωση χρειάζονται PCR για VZV DNA στο ΕΝΥ και το περιφερικό αίμα μαζί με μέτρηση των anti VZV IgG στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

CMV

Η PCR για τον κυτταρομεγαλοϊό φαίνεται ότι αποτελεί μια γρήγορη και αποτελεσματική μέθοδο για τη διάγνωση λοιμώξεων του ΚΝΣ που προκαλούνται από το συγκεκριμένο ιό που είναι κατά βάση συχνές σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (HIV) και περιλαμβάνουν άσηπτη μηνιγγίτιδα και κοιλίτιδα, οξεία πολυνευροπάθεια, περιφερική νευρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα. Σε αρκετές μελέτες έχει αξιολογηθεί η PCR και βρέθηκε ότι έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, μεταξύ 92 και 94%.

Άρα, συστήνεται όπου υπάρχει υποψία CMV λοίμωξης (level B). Η ποσοτική PCR για τον CMV έχει επίσης εφαρμοστεί και δίνει πληροφορίες για την σοβαρότητα της νόσου και την αποτελεσματικότητα της αντιϊκής θεραπείας.

Epstein Barr – Virus

Ο Epstein-Barr προκαλεί σοβαρές νευρολογικές νόσους, όπως άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, παρεγκεφαλιδική αταξία, μυελίτιδα, περιφερική ριζίτιδα και σύνδρομο Guillian barre. Η PCR όταν τίθεται υποψία άσηπτης μηνιγγίτιδας έχει ευαισθησία 97% και ειδικότητα 98%, όπως έχει δείχθει όμως από μικρό αριθμό ασθενών. Η μέθοδος είναι πολύ χρήσιμη σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που έχουν πιθανότητα να εμφανίσουν non-Hodgkin λέμφωμα του ΚΝΣ. Η ποσοτική PCR για τον EBV είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση ασθενών με λέμφωμα εγκεφάλου, καθώς και για την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας.

HIV

Η διάγνωση της νόσου HIV τίθεται με βάση τα ευρήματα του περιφερικού αίματος. Ποσοτική και μόνο PCR μπορεί να γίνει για να διαπιστωθεί η συμμετοχή του ιού σε βλάβες του ΚΝΣ, όπως η εγκεφαλίτιδα και η άνοια.

Βακτήρια

Η διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας με τη βοήθεια της PCR είναι διαθέσιμη στην κλινική ιατρική τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Τα πλεονεκτήματα από τις διαγνώσεις των λοιμώξεων του ΚΝΣ που γίνεται με τη βοήθεια της PCR είναι πολλά. Συμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι, όπως για παράδειγμα άμεση μικροσκόπηση, καλλιέργεια και ανοσολογία του ΕΝΥ πολλές φορές δεν βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση των λοιμώξεων του ΚΝΣ. Σε κάποιες περιπτώσεις η άμεση μικροσκόπηση μπορεί να είναι αρνητική ή μη διαγνωστική, γιατί οι ασθενείς έχουν λάβει προηγουμένως αντιβιοτικά ή το δείγμα είναι ανεπαρκές. Ενώ τα αποτελέσματα της συμβατικής καλλιέργειας δεν είναι διαθέσιμα πριν από μερικές ημέρες. Έτσι, η καλλιέργεια καθίσταται αρνητική μετά από χορήγηση αντιβιοτικών ή μπορεί να χρειάζεται αρκετές εβδομάδες για να δείξει το αποτέλεσμα της σε αργά αναπτυσσόμενους μικροοργανισμούς. Αντίθετα με όλα αυτά τα αποτελέσματα της PCR είναι διαθέσιμα μεταξύ 24-36 ώρες για τις κοινές βακτηριακές λοιμώξεις και χρησιμοποιείται μικρός όγκος εγκεφαλονωτιαίου υγρού (<1ml) για την ανάλυση. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε σε μελέτη ο χρόνος που απαιτείται για όλη την διενέργεια της μεθόδου από την εκχύλιση του DNA μέχρι τέλος της real time PCR ήταν 1,5 ώρες (Chiba N και συνεργάτες).

Υπάρχουν αρκετές μοριακές μέθοδοι που ασχολούνται με τη μοριακή διάγνωση των μικροβιακών λοιμώξεων με την PCR. Σύντομα θα αναφέρουμε ποιες είναι οι τεχνικές αυτές, nested PCR (παραλλαγή της κλασσικής με χρησιμοποίηση δύο εκκινητών για μεγαλύτερη ευαισθησία) με υβριδισμό και αλληλουχία (sequencing), semi nested – PCR, PCR με χρήση γενικών εκκινητών και περιορισμός με ένζυμα ενδονουκλεάσης, η ευρέος – φάσματος PCR ή πολλαπλή (Multiplex) PCR.

Η ευρέος – φάσματος PCR ή πολλαπλή (Multiplex) PCR για βακτήρια είναι βασισμένη στη χρήση εκκινητών (primers) οι οποίοι αναγνωρίζουν συγκεκριμένες περιοχές του γονιδίου των βακτηριδίων που κωδικοποιούν το 16 S ριβοσωμιακό RNA των ευκαρυωτικών οργανισμών. Χρησιμοποιείται για ταυτόχρονη ανίχνευση πολλών βακτηριδίων.

Η αξιοπιστία της PCR έχει αξιολογηθεί συστηματικά, αλλά όχι με προοπτικές μελέτες στη διάγνωση των λοιμώξεων του ΚΝΣ. Η ευρέος φάσματος βακτηριακή PCR με αλληλουχία μπορεί υπό προϋποθέσεις να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη γρήγορη διάγνωση και προσδιορισμό της μηνιγγίτιδας της κοινότητας.

Οξεία μηνιγγίτιδα

Οι διαθέσιμες PCR μέθοδοι ανιχνεύουν αιμόφιλο της ινφλουέτζας, ναιϊσέρρια της μηνιγγίτιδας, λιστέρια, πνευμονιόκοκκο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με μέση ευαισθησία από 87-100% και ειδικότητα 98-100%.

Τελευταία η ποσοτική (quantitative) multiplex PTPCR αποτελεί την προτιμότερη μέθοδο PCR των κοινών παθογόνων βακτηριδίων. Τέτοιου είδους PCR για τον πνευμονιόκοκκο, το μηνιγγιδόκοκκο, τον αιμόφιλο της ινφλουέτζας έχουν δοκιμαστεί και έχει σταθμιστεί η αξία τους από αυξανόμενο αριθμό μελετών. Η PCR υπερέχει όχι μόνο στις μηνιγγίτιδες της κοινότητας, αλλά και στις νοσοκομειακές μηνιγγίτιδες που σχετίζονται με τους ενδοκράνιους καθετήρες. Σε μελέτη με 86 ασθενείς με ενδοκράνιους καθετήρες το 50% των δειγμάτων απ' αυτούς (42 από 86) ήταν αρνητικά για τις κοινές καλλιέργειες, αλλά θετικά για PCR, όπως συμφωνούσε με την κλινική εικόνα των ασθενών. Παρομοίως δεν υπήρχε ούτε μια θετική καλλιέργεια ENY σε ασθενείς με αρνητική PCR, δηλώνοντας ότι αρνητική PCR πρακτικά σημαίνει ότι δεν υπάρχει νόσος (Banks και συνεργάτες Neurosurgery).

Συμπερασματικά η θετική προγνωστική αξία ευρέος φάσματος PCR είναι 98% και αρνητική προγνωστική αξία 100% με άλλα λόγια αρνητική PCR πρακτικά αποκλείει τη διάγνωση οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

κεφάλαιο 6A

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η ιογενής μηνιγγίτιδα ορίζεται ως η κλινική εκείνη οντότητα, όπου έχουμε:

- > Εμπύρετο νόσημα με κλινικά σημεία μηνιγγικού ερεθισμού.
- > Όχι υποκείμενη νευρολογική νόσο.
- > Απουσία βακτηριακών παθογόνων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (άμεσο παρασκεύασμα χρώση Gram, καλλιέργειες) σε ασθενή που δεν έχει λάβει αντιβιοτικά.

Η ιογενής μηνιγγίτιδα αφορά περίπου 26.000 έως 42.000 νοσοκομειακές εισαγωγές κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και προσβάλλει κυρίως βρέφη ηλικίας μικρότερης τους έτους και παιδιά ηλικίας 5 έως 10 χρόνων. Η υψηλότερη συχνότητα της ιογενούς μηνιγγίτιδας πάλι στις ΗΠΑ παρατηρείται από το Μάιο μήνα έως τις αρχές του φθινοπώρου, ακολουθώντας τη κορύφωση των λοιμώξεων που μεταδίδονται με αρθρόποδα και τους εντεροϊούς.

Οι εντεροϊοί αποτελούν την κυριότερη αιτία της ιογενούς μηνιγγίτιδας. Άλλα συχνά αίτια είναι οι parechoviruses, οι ερπητοϊοί, οι αρμποϊοί, ο ιός της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας, η λύσσα (κυρίως στις ΗΠΑ) και η γρίπη.

Εντεροϊοί:

Οι εντεροϊοί είναι υπεύθυνοι για το 85-95% των περιπτώσεων ιογενούς μηνιγγίτιδας. Διάφοροι υπότυποι εντεροϊών (εκτός των ιών της πολιομυελίτιδας) αλλάζουν από χρόνο σε χρόνο αλλά κάποιοι υπότυποι παραμένουν σταθεροί κάθε χρόνο. Οι εντεροϊοί αριθμούν περίπου 60 υπότυπους, αλλά κάθε χρόνο 15 υπότυποι κυριαρχούν στις επιδημίες.

Οι ιοί (Coxsackie A9, B5 και B1), καθώς και οι Echo 6, 9, 13 και 30 ήταν οι συχνότερα ευρισκόμενοι υπότυποι στις ΗΠΑ από το 2000 έως το 2005 (Enterovirus Surveillance-United States) σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ στα βρέφη μικρότερα των 3 μηνών η άσηπτη μηνιγγίτιδα συνδέθηκε κύρια με Group B coxsackie virus και parechovirus (κυρίως ο τύπος 3).

Ο εντεροϊός E71 στενά σχετιζόμενος με τον coxsackie virus A16 και τον ιό που προκαλεί τη νόσο χεριών ποδιών-σώματος, εμφανίστηκε σαν σημαντικός παράγοντας πρόκλησης άσηπτης μηνιγγίτιδας, εγκεφαλίτιδας και μυελίτιδας. Επιδημίες με τον Enterovirus 71 ξέσπασαν στην Taiwan το 1998 και στη Νοτιοανατολική Ασία το (1997, 2000), στις

ΗΠΑ και στην Αυστραλία, ενώ η νόσος συνήθως εκδηλώνεται με το χαρακτηριστικό εξάνθημα της Hand-Foot-mouth Disease, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε νευρολογική συμμετοχή με άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και μυελίτιδα. Η θνητότητα ήταν υψηλή.

Η όλη κλινική πορεία και εξέλιξη είναι παρόμοια με αυτή των ιών της πολιομυελίτιδας. Σποραδικά κρούσματα με τον Ε71 ή μικροεπιδημίες εμφανίστηκαν και στην Ευρώπη (Γερμανία 2003). Οι ιοί της πολιομυελίτιδας (1,2,3) με τις εκστρατείες εμβολιασμού έχουν ουσιαστικά εξαλειφθεί και δεν αποτελούν πλέον αίτιο άσηπτης μηνιγγίτιδας σε παιδιά στις αναπτυγμένες χώρες. Στις υπό ανάπτυξη χώρες όμως οι φυσικοί (wild) ιοί πολιομυελίτιδας μπορούν σε ποσοστό 1% να προκαλέσουν παραλυτική νόσο. Συχνότερες όμως κλινικές μορφές είναι η ασυμπτωματική μορφή, εκτρωτική μορφή πολιομυελίτιδας και άσηπτη μηνιγγίτιδα ή μη παραλυτική νόσος. Στελέχη πολιομυελίτιδας από το εμβόλιο έχουν βρεθεί σπανιότατα σε περιπτώσεις άσηπτης μηνιγγίτιδας, κυρίως όταν το εμβόλιο χορηγείται με την από του στόματος μορφή (CPC, Philippines 2001, 3 κρούσματα).

Μετάδοση

Οι εντεροϊοί τόσο αυτοί που προκαλούν μηνιγγίτιδα, όσο και οι υπόλοιποι αποβάλλονται με τα κόπρανα, καθώς και τις εκκρίσεις του αναπνευστικού. Η μετάδοση πραγματοποιείται άμεσα με τη στενή επαφή από άτομο, σε άτομο ή έμμεσα από έκθεση σε πηγές του περιβάλλοντος μολυσμένες με εντεροϊούς. Η αναλογία και η σημασία του κάθε τρόπου μετάδοσης εξαρτάται από τον κάθε τύπο ιού και τις συνθήκες υγιεινής.

Σε μελέτες που έγιναν με τη βοήθεια εθελοντών με χρησιμοποίηση του coxsakie virus 21, επιβεβαιώθηκε η άμεση μετάδοση με σταγονίδια από άτομο, σε άτομο. Προφανώς και άλλοι τύποι ιών που αποβάλλονται ταυτόχρονα από το αναπνευστικό και από το πεπτικό σύστημα θα μεταδίδονται με αυτό τον τρόπο. Κατά κύριο όμως λόγο, η κακή υγιεινή των χεριών μετά την επαφή τους με τα κόπρανα στο χώρο του σπιτιού ευθύνεται για την υψηλή συχνότητα μετάδοσης των εντεροϊών που αποβάλλονται με τα κόπρανα. Η παρουσία μυδιών, σε θάλασσες μολυσμένες με λύματα, αυξάνει 10 έως 60 φορές τη συγκέντρωση εντεροϊών σε αυτά και κολύμπι στα ύδατα αυτά ήταν ο κυριότερος τρόπος μετάδοσης, σε επιδημία που παρατηρήθηκε μετά την επιστροφή τουριστών από το Μεξικό στις ΗΠΑ.

Ο εντεροϊός 70, η αιτία της οξείας αιμορραγικής επιπεφυκίτιδας μεταδίδεται με δάκτυλα και οφθαλμολογικά εργαλεία που μολύνθηκαν από την παρουσία του ιού στα δάκρυα. Διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική συγκέντρωση και μετάδοση εντεροϊών ανάμεσα στα μέλη οικογενειών. Από τη στιγμή που θα μολυνθεί ένα οικογενειακό μέλος, το ποσοστό προσβολής των οροαρνητικών μελών είναι 90% έως 100% για τους φυσικούς ιούς πολιομυελίτιδας και 75% για τους ιούς Coxsakie. Το δευτεροπαθές ποσοστό προσβολής για τους Echoϊούς είναι μικρότερο <50%, επειδή οι ιοί αυτοί αποβάλλονται μόνο από τα κόπρανα και για μικρότερο διάστημα. Βρέφη χωρίς έλεγχο των κενώσεων με πάνες ακράτειας αποτελούν τον κυριότερο φορέα για τη μετάδοση

της νόσου. Βρέφη και μπότερες έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθούν σε σχέση με τα μεγαλύτερα αδέρφια και τον πατέρα. Για όλους τους εντεροϊούς η μεταδοτικότητα εξαρτάται από τη μέγιστη αποβολή του ιού από τα κόπρανα. Σε επαναμόλυνση από τον ίδιο υπότυπο ιού, η αποβολή του ιού είναι σαφώς βραχύτερης διάρκειας.

Παθογένεση

Παρόλο που η παθογένεση έχει εκτενώς μελετηθεί, κάποιες πτυχές παραμένουν άγνωστες. Μετά την έκθεση στους εντεροϊούς τα ιικά σωματίδια συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων, διασχίζουν τα εντερικά κύτταρα και προσεγγίζουν τις πλάκες του Peyer's, όπου και πολλαπλασιάζονται. Ελάχιστοι από τους εντεροϊούς πολλαπλασιάζονται στον ρινοφάρυγγα, με εξάπλωση στους λεμφαδένες του φάρυγγα. Μετά από την αρχική αυτή φάση, ακολουθεί ιαιμία με μετάδοση του ιού σε άλλα όργανα, όπως ο σπλήνας, το συκώτι και η καρδιά, όπου και ακολουθεί η δευτερογενής ιαιμία που συνδέεται με την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων της λοίμωξης. Η προσβολή του ΚΝΣ ακολουθεί την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή ιαιμία. Ο μηχανισμός όμως με τον οποίο ο ιός προσβάλλει το ΚΝΣ είναι άγνωστος. Ο μοριακός μηχανισμός της νευροτροπικότητας και της ευπάθειας του νευρικού συστήματος έχει μελετηθεί εκτενώς για τους ιούς της πολιομυελίτιδας και τώρα μελετάται με λεπτομέρειες και για τους υπόλοιπους. Γενετικές διαφορές ανάμεσα στους διαφορετικούς εντεροϊούς εξηγούν και την δυνατότητα κάποιων στελεχών να προκαλούν άσηπτη μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα.

Ανθρώπινοι parechovirus.

Οι parechovirus αποτελούν και αυτοί γένος των Picornaviruses. Το γένος τους αριθμεί περίπου 14 είδη. Οι parechovirus HPEV1 και HPEV2 είχαν ταξινομηθεί σαν echovirus 21 και 22 αντίστοιχα, στην πορεία όμως βρέθηκαν διαφορές στο γονιδίωμά τους και ταξινομήθηκαν ως διαφορετικό γένος. Οι τύποι 1 και 2 συνήθως προκαλούν ήπιες λοιμώξεις του αναπνευστικού και πεπτικού και σπάνια συμμετοχή του ΚΝΣ με χαλαρή παράλυση ή και άσηπτη μηνιγγίτιδα. Ο τύπος 3, όμως προκάλεσε περιπτώσεις νεογνικής σηψαιμίας. Οι άνθρωποι parechovirus έχουν εντοπισθεί και αναγνωρισθεί στην Ασία, Ευρώπη και Αμερική (Βόρεια και Νότια). Η επίπτωσή τους είναι μεγαλύτερη μεταξύ Ιουνίου και Οκτωβρίου, αλλά μεταβάλλεται και από χώρα σε χώρα και από έτος, σε έτος. Η μεταδοσή τους είναι ίδια, όπως και των εντεροϊών.

Ερπητοϊοί

Οι ιοί HSV-1 και HSV-2 μεταδίδονται με διαφορετικούς τρόπους και προσβάλλουν διαφορετικές περιοχές του σώματος, υπάρχει όμως μία αλληλοκάλυψη στην επιδημιολογία τους. Η εξάπλωσή τους είναι παγκόσμια σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Ο μοναδικός ξενιστής για τους ερπητοϊούς είναι ο άνθρωπος και η μετάδοση γίνεται μέσα από τη στενή επαφή από τον πάσχοντα στο ευαίσθητο άτομο.

Ο HSV-1 αποτελεί το κύριο αίτιο της σποραδικής νεκρωτικής εγκεφαλίτιδας, αντιπροσωπεύοντας το 85% των περιπτώσεων και σπάνια συνδέεται με άσηπτη μηνιγγίτιδα. Η συχνότητα της HSV-1 λοίμωξης επηρεάζεται από το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, τη γεωγραφική περιοχή και την ηλικία. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η ορομετατροπή πραγματοποιείται πολύ νωρίς. Στα άτομα χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου το 1/3 περίπου των παιδιών έχει ορολογική ένδειξη μόλυνσης στο 5^ο έτος της ηλικίας, ενώ στην πρώιμη εφηβεία αυτό το ποσοστό αυξάνεται στο 60-70%. Προφανώς άτομα-παιδιά της μεσαίας τάξης αποκτούν αντισώματα αργότερα.

Οι νεογνικές λοιμώξεις που οφείλονται στην HSV-1 αποτελούν το 25% όλων των περιπτώσεων. Η νεογνική λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα κυμαίνεται από 1:2000 έως 1:5000 γεννήσεις ανά έτος. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους ο HSV-1 διασπείρεται στο ΚΝΣ περιλαμβάνει την αιματογενή διασπορά, απευθείας μετάδοση από το λεμφικό ιστό του φάρυγγα κατευθείαν μέσω των νεύρων στον εγκέφαλο. Ο HSV-1 αποτελεί την κύρια αιτία μηνιγγοεγκεφαλίτιδας για όλες τις ηλικίες, εκτός από τη νεογνική.

Οι λοιμώξεις από τον HSV-2 μεταδίδονται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή αν και ολόένα και αυξάνονται τα ποσοστά των γεννητικών λοιμώξεων που οφείλονται στο HSV-1, με μετάδοση από τις ουλοστοματικές βλάβες και την ερπητική παρωνυχία. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι συχνότερη με τον HSV-2 ιό, παρουσιάζεται κυρίως στους ενήλικες, αλλά μπορεί να προσβάλλει και παιδιά. Ο τρόπος που ο HSV2 προσεγγίζει το ΚΝΣ ευρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση. Η χημική ανοσία δεν προφύλαξε από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Ο HSV-2 ευθύνεται για το 75% των νεογνικών λοιμώξεων. Τα νεογνά μολύνονται κυρίως, κατά τη δίοδό τους από το γεννητικό σωλήνα, και, πολύ σπανιότερα, με οριζόντια μετάδοση κατά την περιγεννητική περίοδο. Το ποσοστό προσβολής είναι 30-50% με πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας και 2-3% με υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Κλινικά σημεία μηνιγγίτιδας έχουν παρατηρηθεί σε 36% των γυναικών και 11% των ανδρών, με πρωτοπαθή έρπητα των γεννητικών οργάνων, αλλά μόνο 25 έως 33% των ασθενών με μηνιγγίτιδα αναφέρουν στο ιστορικό τους βλάβες των γεννητικών οργάνων. HSV-2 άσηπτη μηνιγγίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί σε παιδιά, αλλά σπάνια σε νεογνά. Τα νεογνά μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπιάζοντα επεισόδια εγκεφαλίτιδας. Η μηνιγγίτιδα Mollaret χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια άσηπτης μηνιγγίτιδας. Χρησιμοποιώντας PCR βρέθηκε ότι ο HSV-2 συνδέεται με αυτή τη μορφή μηνιγγίτιδας. Έχουν βέβαια αναφερθεί άλλα σπανιότερα επεισόδια που οφείλονται στον HSV-1 και EBV.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων άσηπτης μηνιγγίτιδας από έρπητα 2, οι βλάβες των βλεννογόνων προηγούνται των σημείων και συμπτωμάτων άσηπτης μηνιγγίτιδας κατά 7 ημέρες. Στα νεογνά όταν υπάρχουν γενικευμένη λοίμωξη και εκτεταμένες τοπικές βλάβες, η λοίμωξη του ΚΝΣ χρειάζεται κατά προσέγγιση 9-11 ημέρες. Εκτός της νεογνικής περιόδου, οι λοιμώξεις ΚΝΣ από έρπητα έχουν χρόνο επώασης 2-12 ημέρες, με μέσο όρο τις τέσσερις.

VZV

Μετά την εισαγωγή του εμβολίου της ανεμοβλογιάς το 1995 έχουν μειωθεί σημαντικά οι λοιμώξεις από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα.

Επί πλέον, η συνολική επίπτωση των νευρολογικών επιπλοκών από τον VZV σε υγιή παιδιά είναι λιγότερη από 1% κυρίως παρεγκεφαλιδική αταξία (1:4000) και εγκεφαλίτιδα 1-2/10.000 περιπτώσεις ανεμοβλογιάς. Η αταξία, συνήθως συνοδεύει το εξάνθημα, αλλά μπορεί και να προηγείται ή να έπεται του εξανθήματος.

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή της ανεμοβλογιάς ή του έρπητα ζωστήρα. Το σύνδρομο γνωστό ως Zoster sine herpete χαρακτηρίζεται από την παρουσία πλειοκύτωσης στο ΕΝΥ, επιβεβαιωμένη λοίμωξη από VZV με PCR και απουσία ερπητικών βλαβών.

CMV και EBV

Άσηπτη μηνιγγίτιδα από τους ιούς αυτούς είναι σπάνια, αν και η άσηπτη μηνιγγίτιδα αποτελεί τη συχνότερη νευρολογική επιπλοκή της λοιμώδους μονοκυρηνώσης.

Αρμποϊοί

Οι αρμποϊοί αποτελούν μια ετερογενή ομάδα από RNA ιούς που μεταδίδονται με τα αρθρόποδα (τα ζώα που έχουν το σκελετό εξωτερικά: κουνούπια, τσιμπούρια, αράχνες κα). Οι αρμποϊοί προκαλούν μια σειρά επιδημιών παγκοσμίως, που ολοένα και αυξάνονται σε συχνότητα. Αν και περισσότερο η εγκεφαλίτιδα και η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα αποτελούν τις συνηθέστερες κλινικές μορφές, εν τούτοις και η άσηπτη μηνιγγίτιδα αποτελεί μια σημαντική κλινική εκδήλωση του ευρέος νοσολογικού φάσματος που μπορούν να προκαλέσουν οι ιοί αυτοί.

Οι αρμποϊοί ταξινομούνται σε 7 οικογένειες: οι τρεις από αυτές είναι οι συχνότερες που προκαλούν νοσήματα στον άνθρωπο: Flaviviridae, Togaviridae, Bunyaviridae. Στις Η.Π.Α. οι ιοί που είναι ενδημικοί είναι οι κάτωθι:

St Louis ιός, ιός του Δυτικού Νείλου, ανατολικός ίππειος ιός που προκαλεί εγκεφαλίτιδα, δυτικός ίππειος ιός που προκαλεί εγκεφαλίτιδα, California ιός που προκαλεί εγκεφαλίτιδα.

Ο τρόπος που οι αρμποϊοί προκαλούν λοίμωξη είναι κοινός για όλους τους ιούς. Οι ιοί εισέρχονται στον άνθρωπο είτε υποδόρια, είτε ενδοφλέβια μέσω του τσιμπήματος ενός μολυσμένου εντόμου, κυρίως κουνουπιού. Ο πολλαπλασιασμός του ιού, διαμέσου του μυός, προκαλεί πρωτοπαθή ιαιμία, μετά την οποία ο ιός προσβάλλει το δίκτυο-ενδοθηλιακό σύστημα ή το ΚΝΣ.

Οι αρμποϊοί παρουσιάζουν παγκόσμια εξάπλωση, με την υψηλότερη παρουσία βεβαίως στις τροπικές και αναπτυσσόμενες χώρες. Στις Η.Π.Α. αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία άσηπτης μηνιγγίτιδας, μετά τους εντεροϊούς. Η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 1-18 ημέρες. Οι περισσότεροι αρμποϊοί επιβιώνουν στη φύση, μέσω ενός κύκλου ζωής, που περιλαμβάνει εκτός από τον άνθρωπο, ένα σπονδυλωτό ζώο που είναι και

ο ξενιστής και μετά ένα αρθρόποδο- έντομο, ενδιάμεσο ξενιστή που καθορίζει και την αντίστοιχη γεωγραφική και εποχιακή εξάπλωση. Ο άνθρωπος προσβάλλεται συχνότερα στην κορύφωση της δραστηριότητας των κουνουπιών και των τσιμπουριών, κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού και του φθινοπώρου ή σποραδικά, όταν ο ιός συνδυάζεται με την περίοδο που το έντομο ενδημεί σε κατοικημένες περιοχές. Ανάλογα με τον ιό προσβάλλονται και διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Ο ιός της Saint Louis εγκεφαλίτιδας από όλους τους αρμοίους είναι αυτός που προκαλεί συχνότερα άσηπτη μηνιγγίτιδα. Υπολογίζεται ότι 15% των προσβληθέντων ενηλίκων από το συγκεκριμένο ιό θα εμφανίσουν άσηπτη μηνιγγίτιδα. Στα παιδιά το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο και υπολογίζεται από 35 έως 60%. Τα παιδιά επίσης είναι περισσότερο επιρρεπή στο να αναπτύξουν λοιμώξεις του ΚΝΣ και με τους δύο ιούς της ίππειας εγκεφαλίτιδας.

Από όλους τους αρμοίους, τη μεγαλύτερη θνητότητα παρουσιάζει ο ιός της ίππειας εγκεφαλίτιδας των ανατολικών περιοχών (ο Eastern Equine Encephalitis virus). Η θνητότητα σε μεγάλες σειρές που μελετήθηκαν κυμαίνεται από 36 έως 68% με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στα βρέφη και στα παιδιά.

Οι λοιμώξεις από τον ιό του Δυτικού Νείλου αποτελούν μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α.. Ο ιός του Δυτικού Νείλου διατηρείται στη φύση, ως μέρος ενός ενζωτικού κύκλου μεταξύ των πτηνών που αποτελούν τον πρωταρχικό ξενιστή και στελέχη του *Culex spp* του κύριου κουνουπιού που κάνει τους νυγμούς. Ο ιός του Δυτικού Νείλου ανήκει στους *flaviviridae*. Απασχόλησε για πρώτη φορά την ιατρική κοινότητα μετά την επιδημία άσηπτης μηνιγγίτιδας και εγκεφαλίτιδας στη Νέα Υόρκη, το 1999. Αναφέρθηκε όμως ως λοιμώδης παράγοντας από το 1939 στην Ουγκάντα, στη δυτική όχθη του Νείλου.

Στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη και σε άλλα εύκρατα κλίματα η συχνότητα της νόσου συμπίπτει με τη μέγιστη δραστηριότητα των κουνουπιών. Η περίοδος επώασης είναι από 3 έως 15 ημέρες. Οι περισσότερες λοιμώξεις από τον ιό του Δυτικού Νείλου είναι υποκλινικές. Περίπου το 20% των λοιμώξεων παρουσιάζουν πυρετό. Από αυτές τις λοιμώξεις το 50% μόνο θα ζητήσει ιατρική βοήθεια, γιατί η νόσος είναι ήπια. Υπολογίζεται ότι 1:150 άτομα θα παρουσιάσει τις σοβαρές μορφές της νόσου: άσηπτη μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα. Ευτυχώς, στα παιδιά οι περιπτώσεις αυτές είναι σπάνιες. Εξάλλου, η επίπτωση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία. Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα καλύπτει το 60% των σοβαρών περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 40% είναι άσηπτη μηνιγγίτιδα. Η θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από 3-14%, με τα υψηλότερα ποσοστά στις μεγαλύτερες ηλικίες.

LCMV: (ιός της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας)

Ο ιός αυτός είναι ένας RNA ιός με περίβλημα που φέρει μονή αλυσίδα RNA ως πυρηνικό υλικό του και είναι μέλος της οικογένειας των *Arenaviridae*. Στο παρελθόν είχε αναγνωρισθεί ως σημαντικό παθογόνο αίτιο ιογενούς μηνιγγίτιδας, ενώ σήμερα σπάνια αναγνωρίζεται ως αίτιο λοίμωξης ΚΝΣ στις αναπτυγμένες χώρες.

Φυσικές αποθήκες του ιού αποτελούν τα μολυσμένα οικιακά ποντίκια, ινδικά χοιρίδια και τα guinea pigs. Η μετάδοση του ιού γίνεται, όταν οι άνθρωποι έρθουν σε επαφή

με κόπρανα, σάλιο ή ούρα και με μολυσμένα με LCMV τρωκτικά. Οριζόντια μετάδοση μεταξύ ανθρώπων δεν αναφέρεται. Η λοίμωξη των ανθρώπων είναι συχνότερη στους χειμερινούς μήνες ως αποτέλεσμα της μετακίνησης των τρωκτικών, λόγω του χειμώνα εντός των σπιτιών.

Τα παιδιά που ζουν σε εξαθλιωμένες συνθήκες, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να μολυνθούν διαμέσου της βρώσης μολυσμένου φαγητού, έκθεσης τραυμάτων σε μολυσμένες εκκρίσεις ή εισπνοής του ιού σε σωματίδια αέρα. Μετάδοση του ιού διαπλευκουντιακά έχει αναφερθεί στις Η.Π.Α. το 1992. Η μετάδοση στο έμβρυο γίνεται κατά τη διάρκεια της πρωτοπαθούς ιαιμίας.

Ιός της Λύσσας

Αν και ο ιός της λύσσας προκαλεί σπανιότερα λοιμώξεις στα παιδιά, ο ιός αυτός πρέπει να υπάρχει στη διαγνωστική σκέψη κάθε ιατρού, για παιδί με ανεξήγητη εγκεφαλίτιδα ή κώμα. Ο ιός της λύσσας είναι RNA ιός με περίβλημα, ο οποίος προκαλεί θανατηφόρες λοιμώξεις του ΚΝΣ. Στις Η.Π.Α. η μετάδοση πραγματοποιείται σήμερα περισσότερο με τις νυχτερίδες, παρά με τα παλιά σαρκοφάγα (αλεπού, λύκος). Η μετάδοση του ιού από τα ζώα στον άνθρωπο γίνεται με επαφή των βλεννογόνων ή ανοικτών τραυμάτων, με το μολυσμένο σάλιο, αλλά και σε βίαιες επαφές, όπως δάγματα. Η λύσσα δεν μεταδίδεται με απλή επαφή, με το αίμα, τα ούρα και το τρίχωμα μολυσμένων ζώων. Ο χρόνος επώασης είναι γενικά 20-60 ημέρες (αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επώασης από 5 ημέρες έως και 6 μήνες-7 έτη). Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει και είναι μόνο υποστηρικτική, η δε θνητότητα είναι πολύ μεγάλη και οι απώτερες νευρολογικές επιπλοκές σοβαρές. Το νοσηλευτικό-ιατρικό προσωπικό που έρχεται σε επαφή με τους ασθενείς, πρέπει να λάβει ειδική σφαιρίνη.

Γρίπη

Είναι ορθομυξοϊός. Ο ιός της γρίπης όπως αναφέρθηκε έχει τρεις τύπους, τον Α τον Β και τον C. Οι υπότυποι των ιών της γρίπης καθορίζονται με βάση τα επιφανειακά αντιγόνα της νευραμινιδάσης (NA) και της αιμαγλουτινιδάσης τα οποία με shift και drift ευθύνονται για πανδημίες και επιδημίες. (a drift strain). Οι ιοί της γρίπης τύπου Α και Β έχουν συνδεθεί με διάφορα νευρολογικά σύνδρομα, όπως και της άσηπτης μηνιγγίτιδας. Η συχνότερη όμως νευρολογική εκδήλωση στα παιδιά είναι η εγκεφαλίτιδα, η οποία εκδηλώνεται και από τους δύο τύπους Α και Β του ιού της γρίπης, στα μικρότερης ηλικίας <5 ετών παιδιά. Αυτό φάνηκε σε μελέτη περιπτώσεων τόσο στην Ιαπωνία, όσο και στη Taiwan.

Άλλα ασυνήθη αίτια που προκαλούν ιογενή μηνιγγίτιδα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Ιοί που σπάνια συνδέονται με meningitis	Μετάδοση	Εξάπλωση
Rotavirus	Άνθρωπος σε άνθρωπο: κοπρανοστοματική οδός	παγκόσμια
Παραγρίπη	Άνθρωπος σε άνθρωπο: αεροσταγονίδια	παγκόσμια
Παρβοϊός B19	Άνθρωπος σε άνθρωπο: αεροσωματίδια	παγκόσμια
coronavirus	Άνθρωπος σε άνθρωπο: αεροσωματίδια (πιθανώς ζώο-άνθρωπος)	παγκόσμια
Παρωτίτιδα	Άνθρωπος σε άνθρωπο: αεροσωματίδια	παγκόσμια
Ιλαρά	Άνθρωπος σε άνθρωπο	παγκόσμια
Smallpox	Άνθρωπος σε άνθρωπο	παγκόσμια
Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός	Άνθρωπος σε άνθρωπο: κοντινή επαφή με εκκρίσεις	παγκόσμια
HIV	Άνθρωπος σε άνθρωπο	παγκόσμια
Παρωτίτιδα	αεροσωματίδια	παγκόσμια

από Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis and etiology in children (Pentima Di Cecillia. Up to Date 2012).

κεφάλαιο 6B

ΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΟΪΩΝ

Οι εντεροϊοί και parechovirus αποτελούν γένη των picornavirus. Οι picornavirus είναι μια μεγάλη οικογένεια από μορφολογικά πανομοιότυπους RNA ιούς (φέρουν μία μονή αλυσίδα RNA) που μοιράζονται παρόμοιο γενετικό υλικό και δομικά σωματίδια. Αρχικά, οι ανθρώπινοι εντεροϊοί ταξινομήθηκαν σε 5 υπογένη. Η ταξινόμηση αυτή βασίστηκε στους ξενιστές και στη λοιμογονικότητα τους: ιοί της πολιομυελίτιδας, ομάδας A ιοί coxsakie (CAV), ομάδας B ιοί coxsakie (CBV), echoviruses και νέοι εντεροϊοί. Όλοι οι εντεροϊοί που ανακαλύφθηκαν μετά το 1970 ταξινομήθηκαν στην ομάδα των νέων εντεροϊών.

Η κλασσική ταξινόμηση είναι στο παρακάτω πίνακα με βάση και τους ξενιστές που αναπτύσσονται οι εντεροϊοί:

Κλασσική ταξινόμηση και των ανθρώπινων εντεροϊών:

Υπογένη	Ορότυποι	Primates	Νεογνά Ποντίκια	Κυτταρικές καλλιέργειες
Ιοί πολιομυελίτιδας	1-3	++	0	++
Ομάδα A Cocksakie	1-24	0	+++	±
Ομάδα B Cocksakie	1-6	0	+++	++
Echoviruses	1-34	0	0	++
Enteroviruses	68-72	ποικίλλει	ποικίλλει	ποικίλλει

(από Mandell, Douglas Infectious Diseases, 7th edition)

Τα βιολογικά χαρακτηριστικά των ιών αναλυτικότερα είναι τα παρακάτω:

Οι ανθρώπινοι ιοί της πολιομυελίτιδας αναπτύσσονται μόνο στα πρωτεύοντα θηλαστικά ή στις κυτταρικές καλλιέργειες ανθρωπίνων κυττάρων αν και σπάνια στελέχη, όπως ο τύπος 2 κατά Lansing αναπτύσσεται και σε τρωκτικά. Οι ιοί της πολιομυελίτιδας αναπτύσσονται στο πεπτικό σύστημα ανθρωποειδών πιθήκων, όμως οι χαρακτηριστικές βλάβες παρατηρούνται μόνο μετά από ενοφθαλμισμό σε κύτταρα κεντρικού νευρικού συστήματος.

Όλοι οι τύποι A Cocksakie ιοί προκαλούν γενικευμένη μυοσίτιδα σκελετικών μυών των ποντικών και χαλαρή παράλυση των άκρων. Ο ιός Cocksakie A7 είναι παθογόνος για

το κεντρικό νευρικό σύστημα των πρωτευόντων θηλαστικών. Όλοι οι Coxsakie A ιοί αναπτύσσονται βραδέως σε κυτταρικές καλλιέργειες, εκτός από τους υπότυπους A9 και A16.

Η ομάδα των Coxsakie B διακρίνονται από την ικανότητά τους να προκαλούν εντοπισμένη μυοσίτιδα και να προκαλούν λοίμωξη του μυοκαρδίου, λιπώδους ιστού, παγκρέατος και του κεντρικού νευρικού συστήματος σε θηλάζοντα ποντίκια, προκαλώντας σπαστική παράλυση. Οι Coxsakie B ιοί απομονώνονται συχνά σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων.

Οι ιοί Echo ανακαλύφθηκαν σε δείγματα κοπράνων από υγιή παιδιά. Προκαλούν παθολογοανατομικές μεταβολές σε κύτταρα πρωτευόντων θηλαστικών, αλλά όχι και σε ποντίκια. Ο Echo 10 επαναταξινομήθηκε σαν reovirus 1 και ο Echo 28 σαν rhinovirus 1. Ο Echo 34 αποτελεί παραλλαγή του Coxsakie A24. Οι 22 και 23 Echo ιοί ταξινομήθηκαν σαν parechovirus (1 και 2 αντίστοιχα). Τελικά απομένουν 29 ορότυποι Echo.

Οι εντεροϊοί δεν έχουν περίβλημα, τα καψίδιά τους είναι ισοκαθεδρικά και μεγέθους 30nm. Κάθε ιός αποτελούνται από 60 δομικές υπομονάδες. Κάθε δομική υπομονάδα αποτελείται από 4 πολυπεπίδια, με ένα συνολικό βάρος από 80 έως 14 kDa που περιβάλλουν τη μονή έλικα RNA.

Αντίθετα με άλλους picornavirus (όπως οι ρινοϊοί) οι εντεροϊοί είναι σταθεροί σε μεγάλος εύρος PH (3 έως 10), επιτρέποντάς τους να διατηρούν τη λοιμογονικότητά τους, διαμέσου του γαστρεντερικού σωλήνα. Η απουσία λιπώδους περιβλήματος τους κάνει ανθεκτικούς σε αιθέρα, χλωροφόρμιο και αλκοόλη. Απενεργοποιούνται γρήγορα με φαινόλη, φορμαλδεΰδη και ιονίζουσα ακτινοβολία. Το MgCl₂ ρυθμίζει τη θερμοανθεκτικότητα των εντεροϊών σε μεγάλο εύρος θερμοκρασίας. Η επεξεργασία με MgCl₂ επιτρέπει στους ζώντες εξασθενημένους ιούς πολιομυελίτιδας να διατηρούν την δραστηριότητά τους, ακόμη και όταν δεν μπορούν να διατηρηθούν εντός ψυγείου ή να ψυχθούν, ιδιότητα χρήσιμη στην κατασκευή εμβολίων. Το καψίδιο περιέχει ένα γραμμικό μόριο RNA. Το γονίδιο RNA έχει μέγεθος 7,4 kilobases και αποτελείται από 3 μέρη: τμήμα που λήγει σε 5' άκρο, από 743 νουκλεοτίδια συνεχίζει με τμήμα από 6625 νουκλεοτίδια που κωδικοποιεί τη σύνθεση πρωτεϊνών και τμήμα που λήγει σε 3' (poly A) άκρο ποικίλου μεγέθους. Τα τελικό τμήμα 5' συνδέεται ομοιοπολικά με μία πρωτεΐνη μεγέθους 7kDa (VPg) που είναι υπεύθυνη για την έναρξη της σύνθεσης του RNA. Η αφαίρεση του 3' πολύ άκρου αφαιρεί τη λοιμογονικότητα του ιού. Τα πιο σταθερά και κοινά τμήματα στο γονιδίωμά τους είναι τα τμήματα που κωδικοποιούν την VPg πρωτεΐνη και την RNA πολυμεράση.

Μοριακή βιολογία

Το RNA των ιών της πολιομυελίτιδας και κάποιων άλλων μη πολιο εντεροϊών μελετήθηκε και έχει βρεθεί η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του. Επίσης, έχει μελετηθεί ο πολλαπλασιασμός των πολιοϊών μέσα στα κύτταρα των ανθρώπων με κάθε λεπτομέρεια. Το RNA του ιού της πολιομυελίτιδας τύπου I έχει υποβληθεί σε αντίστροφη μεταγραφή. Το συμπληρωματικό DNA έχει κλωνοποιηθεί και ενδοφθαλμιστεί σε κυτταρικές

καλλιέργειες, οδηγώντας στην παραγωγή ιικών σωματιδίων (νέων ιών). Η μοριακή δομή και ο διπλασιασμός των ιών μέσα στα κύτταρα είναι παρόμοιος σε όλους τους ανθρώπινους εντεροϊούς. Η ευαισθησία των κυττάρων του ξενιστή στη λοίμωξη από εντεροϊούς καθορίζεται από την παρουσία υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης στους οποίους συνδέονται ο κάθε εντεροϊός. Οι τρεις τύποι της πολιομυελίτιδας μοιράζονται και συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο υποδοχέα (PVR). Ο υποδοχέας αυτός (PVR), αποτελεί μέρος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών που κωδικοποιούνται από γονίδια στο χρωμόσωμα 19.

Οι διαδικασίες της εισόδου στο κύτταρο, αποβολής του περιβλήματος και απελευθέρωσης του RNA των εντεροϊών γίνονται ταχύτατα στους 37° εντός λίγων λεπτών. Η σύνθεση του RNA ξεκινά σε 30min και η αύξηση είναι θεαματική, οδηγώντας σε εκθετική αύξηση του RNA μέσα σε 2,5h μετά τη λοίμωξη. Μετά τις 2,5 ώρες όλη η παραγωγή στρέφεται σε γραμμική αύξηση της κυρίως αλυσίδας RNA. Το προϊόν μετάφρασης RNA (μονόκλωνου αγγελιοφόρου) είναι μία πολυπεπτιδική αλυσίδα βάρους 250 kDa.

Η παραπάνω πολυπρωτεΐνη που συνθέτεται, με ειδικές μεταβολές δημιουργεί τις τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες P1, P2, P3. Σε δεύτερη φάση πολλαπλασιασμός της P2 και P3 οδηγεί σε συσσώρευση 8 μη δομικών πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν δραστηριότητα πολυμεράσης, προκαλώντας πρωτεολυτική μεταβολή των προϊόντων μετάφρασης και αναστολή σύνθεσης των πρωτεϊνών του ξενιστή.

Το προϊόν 5' της αλυσίδας RNA υφίσταται δευτερεύουσες αλλαγές για να κατασκευαστεί το καψίδιο του ιού. Το καψίδιο αποτελείται αρχικά από πέντε αντίτυπα (πενταμερή) των VP1, VP3 και VP0 (πρόδρομο μόριο του VP2 και VP4). Δώδεκα από αυτά τα πενταμερή φτιάχνουν ένα πλήρες δωδεκάεδρο κέλυφος. Το RNA του ιού ενσωματώνεται στο σχηματισμένο καψίδιο αφού προηγηθεί η μεταβολή του μορίου VP0 σε VP1 και VP4. Η πρωτεΐνη VP4 είναι στενά συνδεδεμένη με το RNA. Ολόκληρος ο ιός περιέχει 60 αντίτυπα από κάθε μία από τις 4 πρωτεΐνες.

Η σύνθεση των πρωτεϊνών και η RNA σύνθεση στο κύτταρο του ξενιστή επηρεάζονται σημαντικά 3h μετά τη λοίμωξη. Μετά από 6 έως 7 ώρες τα ιικά σωματίδια είναι ορατά με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ακολουθεί η λύση του κυττάρου που μπορεί να δώσει από 10⁴ έως 10⁵ ιικά σωματίδια (νέους ιούς) για κάθε κύτταρο.

Παθογένεση και ανοσία στις λοιμώξεις από εντεροϊούς

Η παθογένεση των λοιμώξεων από εντεροϊούς έχει μελετηθεί συστηματικά σε πρωτεύοντα θηλαστικά και σε κυτταρικές καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων που μολύνθηκαν με νευροτρόπους ιούς ή στελέχη που περιέχονται στα εμβόλια. Είναι επίσης γνωστό ότι και οι υπόλοιποι, εκτός πολιομυελίτιδας, ιοί επιφέρουν τις ίδιες παθοφυσιολογικές μεταβολές, όταν εισέρχονται στο κύτταρο.

Οι εντεροϊοί που προσβάλλουν τους ανθρώπους, αποβάλλονται από το ανώτερο αναπνευστικό ή το πεπτικό σύστημα των πασχόντων. Η χορήγηση των ιών στο φάρυγγα και στο πεπτικό σύστημα εθελοντών έδειξε ότι οι ιοί πολλαπλασιάζονται περισσότερο

στο λεμφικό σύστημα του λεπτού εντέρου. Η ακριβής θέση εισόδου των εντεροϊών αποτέλεσε σημείο διαφωνίας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μελέτες έδειξαν ότι τα microfold cells (M cells) που φέρουν τον υποδοχέα PRV, διευκολύνουν τη δίοδο των ιών πολιομυελίτιδας, μέσα στον εντερικό βλεννογόνο. Ο πολλαπλασιασμός των εντεροϊών είναι ανιχνεύσιμος 1 έως 3 ημέρες μετά την είσοδο του ιού στο υποκείμενο λεμφικό ιστό.

Σε αντίθεση με τις πλάκες του Peyer's οι εντεροϊοί πολλαπλασιάζονται με βραδύτερο ρυθμό στις αμυγδαλές. Στις πλάκες του Peyer's, ο αριθμός των ιών μπορεί να προσεγγίσει 10^7 έως 10^8 [Tissue culture infective doses (TCID₅₀)] ανά gram. Η αποβολή των ιών συνεχίζεται για 3 έως 4 βδομάδες από το φάρυγγα και 5-6 βδομάδες από τα κόπρανα. Μετά από πολλαπλασιασμό στον υποβλεννογόνο λεμφικό ιστό, οι εντεροϊοί περνούν στους λεμφαδένες και προκαλείται η λεγόμενη μικρή ιαιμία. Μετά από αυτή την ιαιμία, ακολουθεί ο πολλαπλασιασμός του ιού στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα σπλήνας, ήπαρ, μυελός των οστών. Η κλινική εικόνα σε αυτή τη φάση είναι υποκλινική λοίμωξη στην οποία οι μηχανισμοί άμυνας του ξενιστή αναχαιτίζουν τον πολλαπλασιασμό των ιών.

Σε μικρή όμως πλειοψηφία των προσβεβλημένων ατόμων ο ιός πολλαπλασιάζεται περαιτέρω στο ΔΕΣ και προκαλείται η μεγάλη ιαιμία. Κατά τη διάρκεια αυτής της ιαιμίας και κατά την κλινική εξέταση έχουμε την εκτρωτική μορφή της πολιομυελίτιδας και τις μη ειδικές εμπύρετες λοιμώξεις από τους υπόλοιπους εντεροϊούς. Πρόδρομη ιαιμία έχει παρατηρηθεί με τα φυσικά στελέχη των ιών της πολιομυελίτιδας και του Echo 9, αλλά είναι απίθανη με το Sabin OPV (εκτός από το στέλεχος 2). Η μεγάλη ιαιμία έχει ως αποτέλεσμα τη διασπορά των εντεροϊών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και άλλα όργανα στόχους, όπως η καρδιά και το δέρμα, όπου νέκρωση ιστών και φλεγμονή εξαρτάται από τον αριθμό των πολλαπλασιαζόμενων ιών.

Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις δεν παρατηρούνται στο σημείο εισόδου των ιών στο γαστρεντερολογικό σωλήνα. Η σοβαρότητα της λοίμωξης στα πειραματόζωα επηρεάζεται από την άσκηση, έκθεση στο κρύο, υποσιτισμό εγκυμοσύνη, καθώς και σε ανοσοκαταστολή από χορήγηση κορτικοειδών και ακτινοβολία.

Μεταλλάξεις των εντεροϊών στη διάρκεια της φυσικής λοίμωξης

Οι εντεροϊοί υφίστανται ένα υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων κατά τον πολλαπλασιασμό τους στο πεπτικό σύστημα του ανθρώπου. Κατά τη μεταγραφή ακολουθούν αλλαγές στις βάσεις με συχνότητα 1 για κάθε 10^4 βάσεις. Σαν αποτέλεσμα, οι σημειακές μεταλλάξεις είναι συνήθεις στο 5' άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας των εξασθενημένων ιών πολιομυελίτιδας. Οι μεταλλάξεις αυτές πραγματοποιούνται σε ημέρες, μετά από τη χορήγηση από το στόμα των εντεροϊών σε βρέφη. Οι αλλαγές αυτές στο γενετικό υλικό είναι σημαντικές. Έχουν ως αποτέλεσμα οι ιοί να αποβάλλονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και να αυξάνεται και η λοιμογόνος δύναμή τους. Σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια από Β κύτταρα, συγκεκριμένη σειρά στελεχών εντεροϊών, μπορεί

να αποβάλλεται για χρόνια. Αυτή η παρουσία και η αποβολή οδηγεί σε γενετικές μεταβολές που χαρακτηρίζονται από ολιγονουκλεοτιδικά fingerprinting στην αλληλουχία των βάσεων RNA. Αυτή η αποβολή των ιών έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία να εκτιμηθεί, αν η λοίμωξη είναι ενεργή.

Διπλή λοίμωξη από δύο διαφορετικά στελέχη παράγει νέα ανασυνδυασμένα στελέχη, όταν τα παρόντα στελέχη ανήκουν στην ίδια οικογένεια.

Επιδημιολογία των λοιμώξεων από εντεροϊούς

Οι εντεροϊοί παρουσιάζουν παγκόσμια κατανομή. Οι λοιμώξεις μεταβάλλονται ανάλογα με την εποχή, την ηλικία και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του πληθυσμού στον οποίον παρατηρούνται. Οι λοιμώξεις από εντεροϊούς παρατηρούνται σε όλη τη διάρκεια του χρόνου, αλλά στα εύκρατα κλίματα, κυρίως το καλοκαίρι και το φθινόπωρο, (από Ιούνιο έως Οκτώβριο στο Βόρειο ημισφαίριο). Αυτή η περιοδικότητα ανάλογα με τις εποχές είναι λιγότερο εμφανής, όσο κατευθυνόμαστε προς τον Ισημερινό και εξαφανίζεται στα τροπικά κλίματα, όπου οι εντεροϊοί με τις λοιμώξεις τους είναι ενδημικοί όλο το χρόνο. Σε εξέταση δειγμάτων κοπράνων από τις νότιες πολιτείες των Η.Π.Α. 7-15% των παιδιών απέβαλλαν με τα κόπρανα εντεροϊούς όλο τον χρόνο, ενώ στη Νέα Υόρκη, Buffalo, Μινεάπολη μόνο 5% των παιδιών απέβαλλαν του ιού σε όλη τη διάρκεια του χρόνου.

Επιδημιολογία των εντεροϊών ανάλογα με την ηλικία και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Η πλειονότητα των λοιμώξεων (2/3) από εντεροϊούς εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών. Στις Η.Π.Α τα ποσοστά προσβολής από εντεροϊούς εκτός των ιών της πολιομυελίτιδας είναι υψηλότερα σε παιδιά κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου μεγάλης μεταδοτικότητας στο Rouchester Νέα Υόρκη η συχνότητα της νόσου ήταν 12,8%, κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της ζωής. Τα ποσοστά προσβολής μειώνονται κατακόρυφα μετά το 2^ο μήνα της ζωής, αλλά παραμένουν υψηλά για βρέφη και μικρά παιδιά συγκρινόμενα με μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Οι λοιμώξεις από εντεροϊούς είναι περισσότερο διαδεδομένες ανάμεσα στα παιδιά χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εξαιτίας του συγχρωτισμού, κακής υγιεινής και των ευκαιριών για άμεση επαφή με τα κόπρανα. Ταυτόχρονη λοίμωξη με περισσότερο από έναν ορότυπους είναι συχνή σε αυτές τις συνθήκες διαβίωσης. Σε μελέτη στο Πακιστάν 80% των παιδιών είχαν παραπάνω από έναν ορότυπο.

Η συχνότητα με την οποία διάφοροι τύποι εντεροϊών προκαλούν λοίμωξη διαφέρει σημαντικά. Στις Η.Π.Α. 1-3 ορότυποι εντεροϊών κυριαρχούν σε κάθε περιοχή, κάθε εποχή του χρόνου, αν και παρατηρούνται μεταβολές από έτος, σε έτος και από περιοχή, σε περιοχή. Οι φυσικοί ιοί της πολιομυελίτιδας τώρα πια κυκλοφορούν μόνο σε μικρά ποσοστά στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ τα στελέχη που περιέχονται στο εμβόλιο απομονώνονται συχνά σε χώρες που εξακολουθούν να χρησιμοποιούν το OPV (από στόματος χορηγούμενο εμβόλιο).

Παγκοσμίως, επιδημίες από εντεροϊούς έχουν παρατηρηθεί, όπως αυτή από τον εντεροϊό 9 τη δεκαετία του 1950 και τις πανδημίες αιμορραγικής επιπεφυκίτιδας από τον εντεροϊό 70 και Coxsackie virus A24 που παρατηρήθηκαν τις τρεις τελευταίες δεκαετίες. Λοιμώξεις με κάποιους άλλους εντεροϊούς, όπως ο Coxsackie B6 και τους εντεροϊούς 68 και 69, παρατηρούνται σπανιότερα. Οι αιτίες που οι εντεροϊοί εμφανίζονται και εξαφανίζονται ή συμπεριφέρονται ως ενδημικοί ή επιδημικοί δεν είναι απολύτως γνωστοί.

Κάποιοι επιδημικοί echo ιοί μεταδίδονται γρήγορα, προσβάλλουν όλα τα ευαίσθητα άτομα, δημιουργώντας μια κρίσιμη μάζα προσβεβλημένων ατόμων, που εξασφαλίζει την αποβολή και μετάδοση τους.

Μετάδοση

Οι εντεροϊοί αποβάλλονται στα κόπρανα και στις αναπνευστικές εκκρίσεις. Η μετάδοση γίνεται με μετάδοση από άτομο, σε άτομο ή με μετάδοση από πηγές του περιβάλλοντος που περιέχουν εντεροϊούς. Η σημασία του κάθε τρόπου μετάδοσης εξαρτάται από τον ίδιο τον ιό και τις συνθήκες υγιεινής. Κακή τήρηση των συνθηκών υγιεινής, κατά την επαφή των χεριών με τα κόπρανα, ευθύνεται για τη μεγάλη μετάδοση των εντεροϊών μέσα στις ίδιες οικογένειες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Μετάδοση λοιμώξεων μπορεί να γίνει μέσω λυμάτων πλούσιων σε εντεροϊούς που καταλήγουν στη θάλασσα. Έτσι, ξέσπασε επιδημία από τον εντεροϊό 70 σε Αμερικάνους τουρίστες που γύρισαν από το Μεξικό, όπου προηγήθηκε κολύμπι σε μολυσμένα ύδατα.

Διαχρονικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει διαχρονική συγκέντρωση λοιμώξεων από εντεροϊούς σε οικογένειες. Από τη στιγμή που θα μολυνθεί ένα ενδοοικογενειακό μέλος από λοίμωξη με εντεροϊούς, η ενδοοικογενειακή μετάδοση στα υπόλοιπα ευαίσθητα μέλη κυμαίνεται στο 90% για φυσικούς ιούς πολιομυελίτιδας και περίπου 75% για Coxsackie ιούς. Για τους Echo ιούς το ποσοστό είναι μικρότερο του 50%, επειδή οι ιοί αποβάλλονται μόνο στα κόπρανα και για μικρότερες περιόδους. Βρέφη με πάνες ακράτειας αποτελούν την κύρια πηγή αποβολής του ιού.

Σε όλους τους εντεροϊούς η περίοδος της μέγιστης μεταδοτικότητας αντιστοιχεί στη περίοδο της μέγιστης αποβολής του ιού στα κόπρανα. Περίπου 95% των λοιμώξεων που προκαλούνται από φυσικούς ιούς πολιομυελίτιδας και 50-80% των μη πολιοιών είναι ασυμπτωματικές.

Όταν η λοίμωξη εμφανίζεται, παίρνει τη μορφή μίας ήπιας εμπύρετης λοίμωξης, η οποία διαρκεί μερικές ημέρες και αφορά το ανώτερο αναπνευστικό. Αυτές οι λοιμώξεις που μπορεί να γίνουν από οποιοδήποτε τύπο εντεροϊών, δεν μπορούν να διακριθούν από άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Λοιμώξεις με χαρακτηριστική εντόπιση, όπως άσηπτη μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα είναι οι σπανιότερες εκδηλώσεις των λοιμώξεων από εντεροϊούς. Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων από εντεροϊούς ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι εύκολα αναγνωρίσιμη και συχνότερη στα μικρά βρέφη, ενώ κάποιες άλλες λοιμώξεις, όπως η επιδημική πλευροδυνία και η μυοκαρδίτιδα εμφανίζονται στους εφήβους και σε ενήλικες.

Μεταξύ των μικρών παιδιών, τα αγόρια βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν νόσο απ' ό,τι τα κορίτσια. Άσηπτη μηνιγγίτιδα και πολιομυελίτιδα εμφανίζονται σε διπλάσιο αριθμό στα αγόρια. Μετά την εφηβεία συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο, επειδή τα κορίτσια (ως μητέρες) έρχονται σε μεγαλύτερη επαφή με βρέφη που αποβάλλουν τον ιό. Η εγκυμοσύνη αυξάνει τη σοβαρότητα των λοιμώξεων από εντεροϊούς. Η συχνότητα της παραλυτικής πολιομυελίτιδας ήταν τρεις φορές συχνότερη στις έγκυες γυναίκες, σε σχέση με τις υπόλοιπες της ίδιας ηλικίας στη Βοστώνη, πριν από τον έλεγχο της πολιομυελίτιδας.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι οι λοιμώξεις από εντεροϊούς είναι συχνότερες και βαρύτερες σε άτομα που γυμνάζονται εξαντλητικά.

Η περίοδος επώασης των λοιμώξεων από εντεροϊούς σπάνια μπορεί να καθοριστεί επακριβώς. Επειδή η πηγή της λοίμωξης είναι ασυμπτωματικό άτομο, η στιγμή της έκθεσης του ευαίσθητου ατόμου είναι άγνωστη. Κατά προσέγγιση η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 2 ημέρες έως 2 εβδομάδες, συνήθως 3 έως 5 ημέρες. Οι ασθενείς με εντεροϊούς αποβάλλουν τον ιό για μεγάλο χρονικό διάστημα, μετά την αποδρομή της λοίμωξης. Παρόλα αυτά πιστεύεται ότι η μεταδοτικότητα είναι μεγαλύτερη ενωρίς, κατά τη νόσηση, οπότε η αποβολή του ιού είναι μεγαλύτερη.

κεφάλαιο 7^ο

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Σε αναμονή των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας του ΕΝΥ και των μεθόδων ανίχνευσης των ιών, τα αποτελέσματα από την αρχική αξιολόγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να τεθεί μια προσωρινή διάγνωση της βακτηριακής, της ιογενούς ή άγνωστης αιτιολογίας μηνιγγίτιδας. Η προσωρινή διάγνωση είναι από τα σημαντικότερα βήματα στην αρχική αντιμετώπιση κάθε μηνιγγίτιδας.

Ενδείξεις για νοσοκομειακή νοσηλεία είναι:

- > Τοξική εμφάνιση του ασθενή ή σημεία ενδεικτικά εγκεφαλίτιδας (μεταβολή επιπέδου συνείδησης, αλλαγές στη συμπεριφορά ή στην προσωπικότητα του ασθενή, κινητικές ή αισθητηριακές διαταραχές, διαταραχές του λόγου, ημιπάρεση, χαλαρή παράλυση, παραισθησίες, σπασμοί).
- > Ανάγκη για εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία.
- > Ανάγκη για χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών ή επιθετικής αντιμετώπισης του πόνου.
- > Ανοσοκατεσταλμένα άτομα.
- > Ηλικία μικρότερη του ενός έτους.

Ανάλογα με τα ευρήματα στο ΕΝΥ ακολουθούνται και διαφορετικά βήματα αντιμετώπισης. Όταν υπάρχει έστω και ελάχιστη υποψία για βακτηριακή μηνιγγίτιδα και ιδιαίτερα, όταν η γενική εξέταση ΕΝΥ δείχνει θετική gram χρώση, αριθμό κυττάρων ΕΝΥ > 1000 με επικράτηση των ουδετεροφίλων και γλυκόζη ΕΝΥ < 40mg/dl, τότε η διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι σχεδόν βέβαιη. Τα παιδιά αυτά πρέπει να νοσηλευτούν και να ξεκινήσει άμεσα εμπειρική αντιβιοτική αγωγή για βακτηριακή μηνιγγίτιδα, σύμφωνα με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Πιθανότητα για ιογενή μηνιγγίτιδα υπάρχει, όταν ο αριθμός των λευκών στο ΕΝΥ είναι μικρότερος από 500 με > 50% επικράτηση μονοκυττάρων, το λεύκωμα από 80-100mg/dl, φυσιολογική γλυκόζη ΕΝΥ και η χρώση Gram αρνητική. Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την αρχική διάγνωση, όπως συνυπάρχουσα ερπητοειδής κυνάγχη, ύπαρξη λοιμώξεων από εντεροϊούς στην κοινότητα το καλοκαίρι ή το φθινόπωρο, καθώς και η αισθητή βελτίωση της κεφαλαλγίας με τη διενέργεια ΟΝΠ και την αφαίρεση του ΕΝΥ. Χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής ή απλά παρακολούθηση των ασθενών χωρίς αγωγή, σε αναμονή της καλλιέργειας, γίνεται ανάλογα με την εξέταση κάθε περίπτωσης, ξεχωριστά.

Όταν η αιτιολογία είναι ασαφής ή τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα αλληλοεπικαλύπτονται μεταξύ βακτηριακής ή ιογενούς μηνιγγίτιδας, συνιστάται να χορηγείται εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία σε αναμονή επιπρόσθετων αποτελεσμάτων (αποτελέσματα καλλιέργειας, PCR, επανάληψη ΟΝΠ).

Υποστηρικτική θεραπεία

Η θεραπεία σε παιδί με ιογενή μηνιγγίτιδα βασικά είναι υποστηρικτική:

- > Παραμονή του παιδιού σε ήσυχο, απαλά φωτισμένο δωμάτιο.
- > Ξεκούραση.
- > Ο πυρετός και η κεφαλαλγία μπορούν να αντιμετωπιστούν χρησιμοποιώντας αντιπυρετικά και αναλγητικά. Στα μικρότερα παιδιά χρησιμοποιείται η παρακεταμόλη. Τα μικρά παιδιά και τα βρέφη αφυδατώνονται εύκολα λόγω της ανορεξίας, του πυρετού και των εμετών και χρειάζονται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Χρειάζεται, όμως, συστηματική παρακολούθηση η χορήγηση υγρών, λόγω της πιθανότητας να αναπτυχτεί παράδοση έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης. Στα νεογνά και στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα χρειάζεται επιθετική υποστηρικτική θεραπεία, ειδικά όταν η νόσος είναι γενικευμένη (μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, ηπατίτιδα, διαταραχές πήξης).

Εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία

Όσο αναμένονται τα αποτελέσματα από τις καλλιέργειες ΕΝΥ, εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για βακτηριακή μηνιγγίτιδα επιβάλλεται να χορηγείται στα παιδιά, όπου η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι πιθανή ή δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί. Επίσης αντιβακτηριακή αγωγή για HSV, φυματίωση και άλλες σοβαρές νόσους πρέπει να ξεκινήσει, όταν οι άρρωστοι είναι σε κρίσιμη κατάσταση ή έχουν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που κάνουν πιθανή τη διάγνωση. Τα κριτήρια, για το αν θα ξεκινήσει κανείς εμπειρική αγωγή, πρέπει για το όφελος του ασθενή, να είναι ελαστικά.

Συνιστάται εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, ενώ αναμένονται οι καλλιέργειες ΕΝΥ στους παρακάτω ασθενείς με πιθανή ιογενή μηνιγγίτιδα.

- > Σε αυτούς με ηλικία μικρότερη των 3 μηνών.
- > Στους ανοσοκατεσταλμένους.

Η επιλογή των αντιβιοτικών πρέπει να γίνεται, έτσι ώστε να καλύπτονται όλα τα πιθανά βακτηριακά παθογόνα. Εάν υπάρχει ισχυρή υποψία και για πιο σπάνια αίτια, πρέπει να χορηγείται αγωγή και γι' αυτά. Τα κορτικοειδή, όπου χορηγήθηκαν, δεν έδειξαν να ωφελούν στη θεραπεία ασθενών με ιογενή μηνιγγίτιδα.

Στους ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα βελτιώνονται, η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή συνήθως διακόπτεται, όταν η καλλιέργεια για βακτήρια είναι αρνητική 24 έως 48 h μετά την ΟΝΠ ή όταν έχει τεθεί μια εναλλακτική διάγνωση με την βοήθεια της PCR

(αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης). Στους ασθενείς, όπου δεν υπάρχει καμία κλινική βελτίωση, πρέπει να υπάρξει νέα εκτίμηση και αξιολόγηση.

Εμπειρική θεραπεία με αντιϊκά φάρμακα είναι απαραίτητη για συγκεκριμένους ασθενείς ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και τις πιθανές διαγνώσεις. Συστήνεται θεραπεία με Acyclovir σε παιδιά που έχουν πλειοκύτωση στο ENT μαζί με εγκεφαλίτιδα ή εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία ή παθογνωμονικά ευρήματα στην απεικόνιση και στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η χρήση της ακυκλοβίρης δικαιολογείται και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όταν λοίμωξη με HSV είναι πιθανή. Η χορήγηση ακυκλοβίρης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 28 ημερών με πλειοκύτωση στο ΕΝΥ, πρέπει να εξετάζεται ανάλογα με την περίπτωση. Κλινικά σημεία που πρέπει να εγείρουν υποψία είναι τα ακόλουθα: φυσαλίδες στους βλεννογόνους, σπασμοί, λήθαργο, αναπνευστική δυσχέρεια, θρομβοπενία, υποθερμία, ηπατίτιδα, νόσο που μοιάζει με σηψαιμία και αυξημένες τρανσαμινάσες.

Η αγωγή με Acyclovir πρέπει να διακόπτεται όταν η PCR για έρπητα είναι αρνητική ή έχει βγει θετική η PCR για τους εντεροϊούς.

Τα δοσολογικά σχήματα είναι:

- > Λοιμώξεις ΚΝΣ σε παιδιά ≥ 12 ετών: 30mg/kg/24h σε 3 δόσεις για 14 έως 21 ημέρες.
- > Λοιμώξεις ΚΝΣ σε παιδιά 3 ετών έως 11 ετών: 60mg/kg/24h σε 3 δόσεις για 14 έως 21 ημέρες.
- > Ενώ στις νεογνικές λοιμώξεις για 21 ημέρες θεραπείας με δοσολογία 60mg/kg/24h.

Δεύτερης επιλογής φάρμακα για τη θεραπεία των ερπητικών λοιμώξεων είναι το foscarnet και το cidofovir. Αυτά τα φάρμακα, όπως και η ganciclovir είναι νεφροτοξικά και χρειάζεται συστηματική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη χορήγησή τους.

Θεραπεία της μηνιγγίτιδας που σχετίζεται με τον EBV είναι μόνο υποστηρικτική.

Σε διαπιστωμένες λοιμώξεις του ΚΝΣ από CMV, υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης της ganciclovir με άριστα αποτελέσματα.

Δεύτερης επιλογής θεραπεία για εντεροϊούς:

Η θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ από εντεροϊούς είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική. Η χορήγηση γ-σφαιρίνης σε λοιμώξεις του ΚΝΣ από εντεροϊούς σε ασθενείς υψηλού κινδύνου έχει δοκιμαστεί με αμφίβολα όμως, αποτελέσματα.

Προοπτικές στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων του ΚΝΣ από εντεροϊούς σημειώθηκε με τη δημιουργία του plecoranil. Το plecoranil είναι γενικά ενεργό έναντι των εντεροϊών. Γι' όλες τις ηλικίες η χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα επιτυγχάνει άριστα επίπεδα στον ορό σε 12h. Επίπεδα ικανά να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό του 90% των

εντεροϊών. Επιπλέον στο ENY οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου είναι τέσσερις φορές υψηλότερες από αυτές του πλάσματος.

Το plecoranil χρησιμοποιήθηκε σε παρηγορητική βάση σε κάποιες εκατοντάδες ασθενών με απειλητική για τη ζωή λοίμωξη από εντεροϊούς. Σε πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε η έκβαση 23 ασθενών που έλαβαν plecoranil για επιβεβαιωμένες λοιμώξεις του ΚΝΣ με εντεροϊούς. Στους 12 από τους 16 με C.E.M.A. (chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia) διαπιστώθηκε σαφής κλινική βελτίωση όσον αφορά το νευρολογικό status, αύξηση-πρόληψη βάρους, βελτίωση της μυοσίτιδας και τη βελτίωση της όρασης. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της ίασης φάνηκε από τη μείωση του τίτλου Abs έναντι των εντεροϊών στον ορό των ασθενών και από τα αρνητικά αποτελέσματα της RT-PCR και των καλλιιεργειών των εντεροϊών. Επίσης, στους ασθενείς που επαναλήφθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση, μειώθηκε ο αριθμός των κυττάρων και η πρωτεΐνη του ENY. Όλα τα παραπάνω λαμβανόμενα μαζί αποδεικνύουν ότι το plecoranil, σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, αποτελεί εύλογη θεραπευτική επιλογή.

Σημειώνεται ότι το plecoranil δεν έχει λάβει άδεια χρήσης από το FDA για γενικότερη χρήση.

Αρμποϊοί

Η θεραπεία της μηνιγγοεγκεφαλίτιδας από τον ιό του Δυτικού Νείλου και άλλων αρμποϊών είναι βασικά υποστηρικτική. Μόνο μία διπλή -τυφλή μελέτη έχει αξιολογήσει μία ειδική θεραπεία για την εγκεφαλίτιδα. Οι υπόλοιπες χορηγήσεις ειδικής θεραπείας αποτελούν μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις.

Από τις πειραματικές θεραπείες: Η α-ιντερφερόνη βρέθηκε σε μεμονωμένες περιπτώσεις αποτελεσματική ενάντια στον ιό του Δυτικού Νείλου τόσο in vitro, όσο και σε δοκιμές με πειραματόζωα. Δύο ασθενείς με ορολογική διάγνωση λοίμωξης από WNV που παρουσίαζαν πτώση του επιπέδου συνείδησης και κώμα θεραπεύτηκαν με ιντερφερόνη alfa-2b μέσα σε 72h από τη χορήγηση. Παραμένει όμως αδιευκρίνιστο, εάν αυτή η βελτίωση ήταν αυτόματη ή αποτέλεσμα θεραπείας.

Ριμπαβιρίνη

Το αντιϊκό φάρμακο ριμπαβιρίνη αποδείχτηκε ότι έχει σημαντική in vitro δράση έναντι του ιού του Δυτικού Νείλου. Η θεραπευτική αυτή δράση όμως δεν επιβεβαιώθηκε σε μελέτες με πειραματόζωα. Η ριμπαβιρίνη αύξησε τη θνητότητα σε Syrian golden hamsters, όταν χορηγήθηκε δύο ημέρες μετά τον ενοφθαλμισμό τους με τον ιό.

Στην επιδημία του 1999 με τον ιό του Δυτικού Νείλου βρέθηκε ότι στον ορό των ασθενών υπήρχε σημαντικός αριθμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων μετά την ανάρρωση. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη για την πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό του Δυτικού Νείλου σε ασθενείς με ανεπάρκεια της χημικής άμυνας. Παρόλα αυτά όμως σε διπλή τυφλή μελέτη που έγινε στο Ισραήλ δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετά τη χορήγηση της γ-σφαιρίνης.

Γρίπη

Η θεραπεία της εγκεφαλίτιδας από γρίπη είναι κατά κύριο λόγο συμπτωματική. Η αμανταδίνη, επειδή διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για την εγκεφαλίτιδα από τον ιό Α της γρίπης. Αντίθετα η οσελταμιβίρη δε διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Όταν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται σε παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα, μη ιογενείς παράγοντες πρέπει να αναζητηθούν. Πρέπει να γίνει επαναξιολόγηση της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων, καθώς και νέος έλεγχος.

- > Επανάληψη της οσφυονωτιαίας παρακέντησης και εξέταση του ΕΝΥ για μυκητιάσεις και μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.
- > Απεικόνιση του ΚΝΣ και των παραρρινίων κόλπων με MRI ή CT για ανάδειξη πιθανών παραμηνιγγικών λοιμώξεων και διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας.
- > Διαγνωστικός έλεγχος για νόσο του Lyme, ερλικίωση, λοιμώξεις από ρικέτσιες.
- > Αξιολόγηση για τυχόν ύπαρξη παρασιτικών λοιμώξεων.

Η πρόγνωση για τα περισσότερα παιδιά με ιογενή μηνιγγίτιδα είναι άριστη. Κάποια όμως από τα παιδιά παραπονούνται για χρόνια κόπωση, ευερεθιστότητα, μειωμένη συγκέντρωση, μυϊκή αδυναμία για αρκετές εβδομάδες μετά την οξεία λοίμωξη. Η πρόγνωση εξαρτάται επίσης από την ηλικία του παιδιού και από τον αιτιολογικό παράγοντα. Η μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς έχει μια ήπια κλινική πορεία στην οποία απουσιάζουν οι νευρολογικές επιπλοκές που χαρακτηρίζουν άλλες εγκεφαλίτιδες. Η ακριβής νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν είναι γνωστή, γιατί δεν υπάρχει όπως στις βακτηριακές μηνιγγίτιδες υποχρεωτική καταγραφή των περιστατικών και η εξάπλωση του ιού είναι μεγάλη. Για ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως τα νεογνά και οι ανοσοκατεσταλμένοι, οι επιπλοκές ανέρχονται σε 74% των πασχόντων και η θνητότητα είναι υψηλότερη από 10%. Όταν παρατηρούνται θάνατοι αυτοί οφείλονται σε ηπατική ανεπάρκεια (Echoviruses) και σε μυοκαρδίτιδα (Coxsackie virus).

Η ίαση από τις λοιμώξεις με εντεροϊούς προϋποθέτει την ακεραιότητα της χημικής ανοσίας. Άτομα με διαταραχές της λειτουργίας των Β λεμφοκυττάρων (αγαμμασφαιριναιμία, υπογαμμασφαιριναιμία, κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια) μπορεί να παρουσιάσουν μία θανατηφόρα επιμένουσα χρόνια μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα.

Η πρόληψη της ιογενούς μηνιγγίτιδας περιλαμβάνει τα γενικά μέτρα υγιεινής και τον εμβολιασμό για γρίπη, πολιομυελίτιδα, λύσσα και κάποιους αρμποϊούς.

κεφάλαιο 8^ο

ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ (κόστος-όφελος)

Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν ειδικά αντιϊικά φάρμακα για τις λοιμώξεις από εντεροϊούς. Ένας μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών παραγόντων έχει όμως δοκιμαστεί και έχει *in vitro* δράση έναντι των ιών αυτών. Από τους αντιϊικούς παράγοντες τα τελευταία χρόνια έχουν μελετηθεί, δοκιμαστεί και έχουν λάβει επίσημη έγκριση 40 ουσίες, με δράση έναντι των ιογενών λοιμώξεων σε ανθρώπους. Τα περισσότερα έχουν αποδείξει τη δράση τους απέναντι στον HIV, τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C, τον ιό της γρίπης, τον κυτταρομεγαλοϊό και τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό.

Από τις ουσίες με δράση έναντι των εντεροϊών έχουμε την κατηγορία των ουσιών με τον κωδικό WIN. Οι ουσίες WIN αναπτύχθηκαν από τους Sterling και Wintrop και αποτελούν αντιϊικούς παράγοντες που χορηγούνται από του στόματος. Οι ενώσεις αυτές εμποδίζουν την απώλεια του περιβλήματος του ιού και την απελευθέρωση του γενετικού του υλικού και έχουν αποδείξει τη δράση τους τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*.

Η ένωση WIN954 περιορίζει σαφώς τα κρυολογήματα που προκαλούνται από τον ιό Coxsackie A21, μειώνοντας την ρινική απέκκρισή του, τα αναπνευστικά και συστηματικά συμπτώματα, καθώς και το ιϊκό φορτίο. Αλλά ο WIN954 δεν έχει μελετηθεί περαιτέρω, λόγω της έντονης ερυθρότητας προσώπου και των εξανθημάτων που προκάλεσε στους εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε, πιθανώς από την ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ.

Στην κατηγορία αυτή ανήκει και το plecoranil (WIN 61893). Το plecoranil ανήκει στις πρόσφατα εγκεκριμένες ουσίες έναντι κάποιων τύπων εντεροϊών (Pevear et al 1999). Αποτελεί ουσία βιολογικά σταθερή μετά την χορήγησή της, η οποία διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και παραμένει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ικανές συγκεντρώσεις, τέτοιες που εμποδίζουν τον διαπλασιασμό του ιού (Schmidtke et al). Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα το plecoranil είναι διπλός. Αφενός παρεμποδίζει την προσκόλληση του ιού στους κυτταρικούς υποδοχείς του ξενιστή και αφετέρου παρεμποδίζει τη ρήξη των καψιδίων του ιού κατά τον πολλαπλασιασμό του. Το plecoranil συνδέεται με την πρωτεΐνη VP1 που βρίσκεται στην επιφάνεια του καψιδίου. Η σύνδεση αυτή προκαλεί αλλαγή της δομής της πρωτεΐνης VP1. Η αλλαγή αυτή δρα συνεργικά παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση του RNA από το καψίδιο του ιού και, έτσι, τον πολλαπλασιασμό του. Καλλιέργειες ιστών και μελέτες πρόκλησης σε πειραματόζωα απέδειξαν τη δραστηριότητα του φαρμάκου έναντι των εντεροϊών (Pevear et al 1999). Μία σειρά από κλινικές δοκι-

μές μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του plecoranil στη θεραπεία σοβαρά ασθενών, καθώς και ανοσοκατασταλμένων ατόμων.

Στην πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη των Desmond et al. συμπεριελήφθησαν 607 ασθενείς. Από αυτούς, οι 240 είχαν αποδεδειγμένη λοίμωξη από εντεροϊούς. Στη μία ομάδα ασθενών χορηγήθηκε plecoranil σε δόση 300 mg ανά οκτάωρο, ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε placebo. Η παράμετρος που αξιολογήθηκε ήταν η κεφαλαλγία. Η κλίμακα αξιολόγησης της κεφαλαλγίας περιελάμβανε βαθμολογία από 0 ως 6. Το 0 ταυτιζόταν με την απουσία συμπτωμάτων, το 1 με την μόλις υποσημαινόμενη κεφαλαλγία και σταδιακά αυξανόταν η βαρύτητα των συμπτωμάτων μέχρι το 5, όπου ο ασθενής παρέμενε κλινίρης, λόγω της κεφαλαλγίας, ενώ το 6 ταυτίζεται με την αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε δραστηριότητας (μέθοδος Kaplan - Meier). Η κεφαλαλγία είναι έντονη στις ιογενείς μηνιγγίτιδες και η βελτίωσή της ή η ταχύτερη απαλλαγή από αυτήν έχει ιδιαίτερη σημασία. Έγινε διόρθωση με cox regression για όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Η βελτίωση της κεφαλαλγίας στους ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή κεφαλαλγία διαπιστώθηκε σε 9,5 ημέρες, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν placebo και στις 7 ημέρες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία ($p=0,009$). Για κεφαλαλγία με score μεγαλύτερο από 5 το plecoranil οδήγησε σε ταχύτερη βελτίωση ($p=0,005$). Οι άρρενες ασθενείς παρουσίασαν ταχύτερη βελτίωση της κεφαλαλγίας τους κατά 50%. Ανεξάρτητα από τις τυχαιοποιημένες ομάδες, τα άτομα με βαθμολογία μεγαλύτερη από 5 παρουσίασαν βραδύτερη βελτίωση είτε έλαβαν θεραπεία, είτε όχι.

Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι η χορήγηση plecoranil συντόμευσε τη φυσική πορεία της νόσου (κεφαλαλγία, κόπωση), μόνο στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρή μορφή της νόσου (βαθμολογία κεφαλαλγίας μεγαλύτερη από 5), και, όταν αυτό χορηγήθηκε στα πρώιμα στάδια της νόσου (Harley Rotbart & Webster D. 2005).

Σε άλλη μελέτη το plecoranil χρησιμοποιήθηκε σε πειραματική παρηγορητική βάση σε 38 ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) με απειλητικές για τη ζωή βαριές λοιμώξεις από εντεροϊούς. Σε αυτούς τους ασθενείς έχουμε διαθέσιμα στοιχεία για τον προσδιορισμό της απάντησης στη θεραπεία. Η απάντηση ταξινομήθηκε σε 4 κατηγορίες: κλινική, αποστείρωσης από τον ιό, εργαστηριακή και ακτινολογική. Η κλινική ανταπόκριση σημαίνει τον περιορισμό περισσότερων από ένα από τα κύρια συμπτώματα των ασθενών, ενώ η σταθεροποίηση και μη επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν σήμαινε πρόοδο. Αποστείρωση από τον ιό σήμαινε τη μη ανίχνευση του ιού με PCR. Εργαστηριακή απάντηση στο plecoranil σήμαινε την αποκατάσταση των οποιωνδήποτε παθολογικών εργαστηριακών ευρημάτων, χαρακτηριστικών της κάθε νόσου (δηλαδή πλειοκύττωση ΕΝΥ, αύξηση ηπατικών ενζύμων κα). Τέλος, ακτινολογική ανταπόκριση σήμαινε τη βελτίωση των ευρημάτων στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή στο σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με technetium 99m-bisicate ή στην ακτινογραφία θώρακος πριν και μετά τη θεραπεία.

Οι ασθενείς που επελέγησαν ήταν:

1. Άτομα με χρόνια μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από εντεροϊούς με υποκείμενη νόσο αγαμμασφαιριναιμία ή υπογαμμασφαιριναιμία (CEMA).
2. Νεογνική σηψαιμία από εντεροϊούς.

3. Μυοκαρδίτιδα.
4. Λοίμωξη από ιούς πολιομυελίτιδας φυσικούς ή από εμβόλιο.
5. Εγκεφαλίτιδα από εντεροϊούς.
6. Μυϊκή ατροφία.
7. Άτομα με μεταμόσχευση μυελού των οστών και δευτεροπαθή λοίμωξη από εντεροϊούς.

Τα αποτελέσματα της χορήγησης του plecoranil ήταν τα παρακάτω σε αυτήν την κατηγορία ασθενών:

Η πρόγνωση στους ασθενείς σε CEMA (chronic meningoencephalitis agammaglobulinemia) και στα νεογνά με σήψη σε όλες τις μελέτες είναι κακή. Ενώ με τη χρήση του plecoranil παρατηρείται 75% κλινική απόκριση και επιβίωση στα πάσχοντα νεογνά, ήδη από την πρώτη εβδομάδα.

Παρομοίως, ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μικρό αριθμό ασθενών με πολιομυελίτιδα, μυοκαρδίτιδα, διάχυτες λοιμώξεις από εντεροϊούς, καθώς και σε άτομα με μεταμόσχευση μυελού. Το plecoranil αποδείχθηκε ασφαλές και καλά ανεκτό.

Επειδή τα νοσήματα για τα οποία χορηγήθηκε το plecoranil είναι σπάνια, είναι δύσκολη η διεξαγωγή διπλών τυφλών μελετών.

Σε μελέτη των Guofeng Zhang et al 2012, για τον εντεροϊό EV71 (που προκαλεί νόσο χεριών-ποδιών-στόματος και εγκεφαλίτιδα) έγινε προσπάθεια να μετρηθεί η δραστηριότητα του plecoranil και της Ribavirin in vivo και in vitro ενάντια στον EV71 σε δύο δοκιμές με πειραματόζωα. Έτσι, δοκιμάστηκε η δράση των δύο φαρμάκων σε μολυσμένα με EV71 κύτταρα ραβδομυοσάρκωματος και σε νεαρά μολυσμένα με τον ιό ποντίκια. Φάνηκε ότι το plecoranil περιορίζει σημαντικά την νοσηρότητα και την θνητότητα των άρρωστων ποντικίων, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με την Ribavirin. Το σημαντικότερο όμως, είναι ότι βρέθηκε τρόπος μελέτης της in vivo και in vitro δραστηριότητας του plecoranil και στο μέλλον και άλλων φαρμάκων έναντι των εντεροϊών.

Συμπερασματικά, το plecoranil που ολοκλήρωσε τη δεύτερη φάση των δοκιμών το 2007, αφού πρώτα απορρίφθηκε από το FDA αποτελεί έναν ελπιδοφόρο παράγοντα για την αντιμετώπιση των απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων, σε άτομα με διαταραχές της χυμικής ανοσίας.

Επίσης, βελτίωσε την κεφαλαλγία σε ενήλικες με ιογενή μηνιγγίτιδα από εντεροϊούς. Αποτελεί ασφαλές φάρμακο και επιτυγχάνει ικανές συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Απέτυχε όμως να περάσει στην φάση τρία των δοκιμών του FDA και δεν έχει λάβει έγκριση για κλινική χρήση.

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητά του δεν επιβεβαιώθηκε στη θεραπεία παιδιών με ιογενή μηνιγγίτιδα στη μελέτη των Abzug M.I. et al το 2003. Σημειώνεται όμως, ότι ο αριθμός των παιδιών ήταν περιορισμένος.

Μια από τις συνήθεις θεραπείες για την αντιμετώπιση παιδιών με ιογενή μηνιγγίτιδα ήταν και η χορήγηση γ-σφαιρίνης, η αποτελεσματικότητα της οποίας δεν έχει αποδειχθεί (Abzug 2004). Η γ-σφαιρίνη δρα συνδεόμενη με τους ιούς που βρίσκονται εξωκυττάρια και εμποδίζει την είσοδό τους στα κύτταρα (Ooi et al 2012).

Οι υπόλοιπες χημικές ενώσεις με δράση έναντι των εντεροϊών είναι τα παράγωγα SCH και παρεμποδίζουν τη δημιουργία αρκετών EV1 και προστατεύουν ποντίκια που μολύνθηκαν με ιούς Cocksackie B3 ή Echo B9. Αυτά τα μόρια δρουν πρώιμα στον κύκλο πολλαπλασιασμού του ιού.

κεφάλαιο 9^ο

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΝΩΣΗ ΙΟΓΕΝΟΥΣ - ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Η οξεία μηνιγγίτιδα στα παιδιά τις περισσότερες φορές ανήκει στη μεγάλη κατηγορία της άσηπτης μηνιγγίτιδας και δεν απαιτεί ειδική θεραπεία. Όμως, σε ένα ποσοστό των πασχόντων, η μηνιγγίτιδα είναι βακτηριακής αιτιολογίας. Στις περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας αν η διάγνωση και η χορήγηση αντιβιοτικών καθυστερήσει, παρουσιάζει μεγάλη θνησιμότητα και σοβαρές απώτερες νευρολογικές επιπλοκές. Επειδή η διάκριση μεταξύ της βακτηριακής και της άσηπτης μηνιγγίτιδας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είναι ιδιαίτερα δύσκολη, αρκετοί ερευνητές συνιστούν η αντιβιοτική αγωγή να ξεκινά αμέσως, όταν υπάρχουν κλινικά στοιχεία ή πλειοκύττωση στο ΕΝΥ και η αγωγή αυτή να συνεχίζεται μέχρι να γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών 48 ως 72 ώρες αργότερα.

Αυτές οι οδηγίες εξασφαλίζουν έγκαιρη θεραπεία των παιδιών με μηνιγγίτιδα, αλλά οδηγούν σε περιττές ημέρες νοσηλείας παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα και σε πλασματική αύξηση της νοσηρότητας και αυξημένο οικονομικό κόστος.

Ως εκ τούτου η διάκριση μεταξύ της άσηπτης και της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μπορεί να περιορίσει τη χρήση αντιβιοτικών και νοσηλείας. Επειδή, όμως η καθυστέρηση στην διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες, κάθε σύστημα κανόνων για τη διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να έχει 100% ευαισθησία. Η κλινική εικόνα της βακτηριακής και της ιογενούς/άσηπτης μηνιγγίτιδας (που αποτελεί και την πλειοψηφία των περιπτώσεων) παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες και ελάχιστες διαφορές, που θα αναφερθούν.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά, με τα οποία θα προβάλει η βακτηριακή μηνιγγίτιδα εξαρτώνται από την ηλικία του παιδιού, τη διάρκεια της νόσου και την αντίδραση του ξενιστή στη λοίμωξη. Η κλασική κλινική εικόνα περιλαμβάνει την τριάδα πυρετός – σημεία μηνιγγισμού (αυχενική δυσκαμψία) – αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης (λήθαργος, σύγχυση, ευερεθιστότητα, παραλήρημα και κώμα). Τα σημεία μηνιγγικού ερεθισμού είναι παρόντα μόνο στο 50% των ασθενών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και η απουσία τους στην έναρξη της νόσου δεν αποκλείει τη διάγνωση.

Από μελέτες σε ενήλικες προκύπτει ότι η ευαισθησία των σημείων μηνιγγισμού ήταν 5% για το σημείο Kernig, 5% για το σημείο Brudzinski και 30% για τη αυχενική δυσκαμψία υποδεικνύοντας ότι δεν είναι παθογνωμονικά για τη νόσο. (El Bashir H etc Arch Dis Child 2003).

Σε μελέτη που και πάλι αφορούσε ενήλικες φαίνεται ότι η απουσία πυρετού, αυχενικής δυσκαμψίας και μεταβολών του επιπέδου συνείδησης ελαττώνει πρακτικά την πιθανότητα μηνιγγίτιδας. Συνοδά συμπτώματα χρήσιμα στην διαφοροδιάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας από την ιογενή είναι το πετεχειώδες εξάνθημα που παρουσιάζεται στην μηνιγγιτιδοκοκκαιμία. Εμφανίζεται σε ποσοστό 50% των ασθενών με σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, κυρίως στα άκρα. Στην έναρξη της νόσου το εξάνθημα μπορεί να είναι κηλιδοβλατιδώδες ή ερυθρεματώδες, γρήγορα όμως εξελίσσεται σε πετεχειώδες. Η εξέλιξή του είναι τόσο γρήγορη που νέα στοιχεία προκύπτουν ακόμα και κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης. Προσοχή χρειάζεται γιατί οι Echovirus 9 και Coxsackie virus A9 προκαλούν και αυτοί μικροπετεχειώδες εξάνθημα με αιμορραγικά στοιχεία.

Κατά τη νεογνική και πρώτη βρεφική ηλικία τα συμπτώματα είναι μη ειδικά: αστάθεια της θερμοκρασίας του σώματος (υποθερμία ή υπερθερμία), νωθρότητα, υψίσυχνο κλάμα, ευερεθιστότητα, έμετοι και διάρροια ή αναπνευστική δυσχέρεια. Ένα από τα σημαντικότερα σημεία είναι η αλλαγή της κατάστασης εγρήγορσης του παιδιού, ενώ κανείς θα περίμενε να παρατηρούνται μόνο στις βακτηριακές μηνιγγίτιδες των νεογνών, παρατηρούνται όμως και σε κάποιες ιογενείς. Οι ιοί Coxsackie της ομάδας B (2-5) και οι ιοί Echo11 συνδέονται με κεραυνοβόλο λοίμωξη στα νεογνά που ομοιάζει με σηψαιμία με μεγάλη θνησιμότητα.

Στην ιογενή μηνιγγίτιδα παρουσιάζεται και πάλι η κλασσική τριάδα του πυρετού, της αυχενικής δυσκαμψίας και των μεταβολών του επιπέδου συνείδησης. Η ένταση και η βαρύτητα των συμπτωμάτων είναι όμως ηπιότερες σε σχέση με τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Άλλο διαφοροδιαγνωστικό σημείο της ιογενούς από τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι η ταυτόχρονη εμφάνιση ειδικής συμπτωματολογίας από άλλα συστήματα. Έτσι, σε νόσο χεριών-ποδιών-στόματος έχουμε το χαρακτηριστικό εξάνθημα: πομφολυγώδες στις παλάμες, τα πέλματα και τους γλουτούς, σπάνιο στην περιοχή των γεννητικών οργάνων μαζί με φυσαλίδες στη γλώσσα και τις παρειές. Η νόσος χεριών-ποδιών-στόματος σπάνια επιπλέκεται από νόσο του ΚΝΣ. Όταν όμως ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ο εντεροϊός 71, η νόσος έχει βαριά κλινική εικόνα με συμμετοχή από το κεντρικό νευρικό σύστημα, πνευμονικό οίδημα, αιμορραγίες και καρδιακή ανεπάρκεια.

Εδώ, θα πρέπει να τονίσουμε ότι από το ιστορικό του ασθενούς μπορούμε να αντλήσουμε σημαντικές πληροφορίες που θα μας κατευθύνουν σε συγκεκριμένες διαγνωστικές σκέψεις:

1. Η εποχή του χρόνου. Είναι γνωστό ότι οι επιδημίες των εντεροϊών και οι σποραδικές περιπτώσεις εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα την περίοδο από το Μάιο μέχρι το Φθινόπωρο.
2. Ταξίδια και τόπος μόνιμης κατοικίας, όπου ενδημούν συγκεκριμένοι τύποι ιών που μπορούν να προκαλέσουν άσηπτη μηνιγγίτιδα. Οι αρμπο-ιοί έχουν παγκόσμια κατανομή, έχουν όμως μεγαλύτερη επίπτωση στις τροπικές και αναπτυσσόμενες χώρες. Ο ιός του Δυτικού Νείλου ενδημεί στην Ευρώπη και την Αμερική και τον σκεφτόμαστε όταν έχει προηγηθεί δήγμα κουνουπιού σε χώρες αυτών των ηπείρων.

Συμπερασματικά, η διάκριση με βάση την κλινική εικόνα και το ιστορικό μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι δύσκολη. Υπάρχει μεγάλη αλληλεπικάλυψη στα κλινικά ευρήματα και η απόφαση για τη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης για λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού, όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, πρέπει να γίνεται με ελαστικά κριτήρια.

Η διάκριση μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής μηνιγγίτιδας θα γίνει με περισσότερη ακρίβεια, γνωρίζοντας τα ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τις ειδικές εξετάσεις που θα γίνουν στο δείγμα. Στη γενική εξέταση του ΕΝΥ ο αριθμός των λευκοκυττάρων, η πρωτεΐνη και η γλυκόζη βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι συνήθως μεγαλύτερος από 1000/κκx με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, ενώ στην ιογενή μηνιγγίτιδα τα κύτταρα κυμαίνονται από 100 ως 1000 /κκx με τύπο λεμφοκυτταρικό. Στα πρώιμα στάδια της νόσου, σε ασθενείς με ιογενή μηνιγγίτιδα ο τύπος των λευκοκυττάρων μπορεί να είναι πολυμορφοπυρηνικός που αργότερα αλλάζει σε λεμφοκυτταρικό ή μονοκυτταρικό. Η γλυκόζη του ΕΝΥ είναι φυσιολογική στην ιογενή μηνιγγίτιδα, αλλά ελαττωμένη στη βακτηριακή με τιμές μικρότερες από 40 mg/dl στο 50% των περιπτώσεων. Ενώ το λεύκωμα αυξάνεται σημαντικά στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα (περισσότερο από 250 mg/dl), στην ιογενή μηνιγγίτιδα η αύξηση είναι μικρή.

Η άμεση χρώση κατά Gram, όταν δεν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών, αποβαίνει θετική στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα και αρνητική στην ιογενή/άσηπτη. Για να έχουμε όμως θετική χρώση πρέπει ο αριθμός των βακτηρίων να υπερβαίνει στο ΕΝΥ τα 10000 βακτήρια/ml. Η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνει μετά από φυγοκέντρηση και όσο αυξάνεται ο αριθμός των βακτηρίων που βρίσκονται στο ΕΝΥ. Η μη ανεύρεση βακτηρίων με τη χρώση κατά Gram δεν αποκλείει τη νόσο.

Οι καλλιέργειες ΕΝΥ επειβεβαιώνουν τη διάγνωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας. Παρόλα αυτά, η αρνητική καλλιέργεια δεν αποκλείει τη νόσο. Επειδή η υποψία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας αποτελεί επείγουσα κατάσταση και η διαφορική της διάγνωση από την ιογενή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είναι δύσκολη, έχει επινοηθεί το bacterial meningitis score (BMS) που περιλαμβάνει:

- > Θετική χρώση κατά Gram.
- > Αριθμός πολυμορφοπύρηνων στο ΕΝΥ > 1000/κκx.
- > Λεύκωμα στο ΕΝΥ > 80 mg/dl.
- > Αριθμός λευκοκυττάρων περιφερικού αίματος > 10.000/μL.
- > Ιστορικό σπασμών κατά την εξέταση.

Όπως ήδη αναφέραμε, καμία από τις παραπάνω εργαστηριακές μετρήσεις δεν είχε ευαισθησία ή ειδικότητα που να πλησιάζει το 100%. Σε όλες τις περιπτώσεις, όπου είχε προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών, τα ευρήματα από τη γενική εξέταση του ΕΝΥ δεν βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση της ιογενούς από τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Μόνη αξιόπιστη μέθοδος ανίχνευσης τόσο των βακτηρίων, όσο και των εντεροϊών παραμένει η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).

Η PCR επιτρέπει την ανίχνευση του DNA ή του RNA μολυσματικών παραγόντων π.χ. βακτηρίων ή ιών στα δείγματα ΕΝΥ, εκεί όπου άλλες παραδοσιακές μέθοδοι (καλλιέργεια μικροοργανισμών, ανίχνευση αντισωμάτων, καλλιέργειες ιών) μας δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματά της είναι γρήγορα, διαθέσιμα σε ώρες, δίνοντας τη δυνατότητα γρήγορης θεραπείας ή της διακοπής της, όπου αυτή δεν είναι απαραίτητη. Η ευαισθησία της για την ανίχνευση των βακτηρίων είναι 87-100% για τις διάφορες μεθόδους και η ειδικότητά της αγγίζει το 100%. Για τις δε ιογενείς μηνιγγίτιδες-μηνιγγοεγκεφαλίτιδες, κυρίως όμως για το ιό του απλού έρπητα τύπου 1, όπου απαιτείται ταχεία διάγνωση, η ευαισθησία της είναι 96% και η ειδικότητά της 99%.

Επειδή στη βιβλιογραφία δεν έχει απαντηθεί οριστικά το ερώτημα ποιες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι διαφοροδιαγιγνώσκουν με ασφάλεια τη βακτηριακή από την ιογενή μηνιγγίτιδα σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη με σκοπό την αναζήτηση αυτών των παραμέτρων σε συνδυασμό με την ταξινόμηση της αιτιολογίας της νόσου με τη χρήση της PCR για βακτηριακούς παράγοντες και για εντεροϊούς.

ειδικό μέρος

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συμπεριλήφθηκαν όλα τα παιδιά ηλικίας 14 ημερών - 14 ετών που νοσηλεύτηκαν στη Β΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και χρειάστηκε να υποβληθούν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση κατά τη διάρκεια ενός έτους (1^η Δεκεμβρίου 2000-1^η Δεκεμβρίου 2001). Λαμβάνοντας υπόψη ότι το σύνολο των παιδιών που χρειάζονται οσφυονωτιαία παρακέντηση νοσηλεύονται, όλα τα παιδιά της περιόδου αυτής που εξετάστηκαν στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την προαναφερόμενη περίοδο συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από τον υπό μελέτη πληθυσμό εξαιρέθηκαν τα παιδιά στα οποία είχε χορηγηθεί αντιβιοτική αγωγή έως και 72 ώρες προ της εισαγωγής, τα παιδιά με άγνωστη ανοσοανεπάρκεια και αυτά με νευροχειρουργικό πρόβλημα. Κατά την εισαγωγή συμπληρωνόταν ένα κωδικοποιημένο ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε πληροφορίες για τα κάτωθι:

Ηλικία και φύλο, κλινικά συμπτώματα και η διάρκειά τους πριν την εισαγωγή (θερμοκρασία, κεφαλαλγία, συμπτώματα από το αναπνευστικό, συμπτώματα από το γαστρεντερικό) καθώς και κλινικά σημεία (αυχενική δυσκαμψία, σημεία Kerning, Brudzinski).

Καταγράφηκαν επίσης και τα ακόλουθα εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή:

Γενική αίματος, C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, κύτταρα εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), γλυκόζη και πρωτεΐνη ENY, καλλιέργειες αίματος, ENY καθώς και άμεση κατά Gram χρώση. Τα παιδιά που είχαν αιματηρή οσφυονωτιαία παρακέντηση με σημαντικό αριθμό ερυθρών στο ENY εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Σε όλα τα παιδιά με θετική οσφυονωτιαία παρακέντηση (πλειοκύττωση) εστάλη PCR ENY για μηνιγγοτιδόκοκκο της οποίας τα αποτελέσματα ήταν γνωστά εντός 48 ώρου ενώ διατηρήθηκε δείγμα ENY στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού για τη διενέργεια PCR για εντεροϊούς. Η μεθοδολογία εκτέλεσης της κάθε PCR περιγράφεται στη συνέχεια.

Κατά την έξοδο καταγράφηκαν η τελική διάγνωση, η συνολική διάρκεια του πυρετού και των λοιπών συμπτωμάτων και η χορηγηθείσα αγωγή.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες πριν την έξοδο τους από το νοσοκομείο ανάλογα με τα αποτελέσματα του ENY και την αγωγή που έλαβαν.

1^η ομάδα. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή.

2^η ομάδα. Ιογενής μηνιγγίτιδα κατά την κρίση του θεράποντα με τουλάχιστο 20 κύτταρα στο ENY και μη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής.

3^η ομάδα: Φυσιολογικό ENY με διάγνωση εξόδου εντοπισμένη λοίμωξη εκτός ΚΝΣ, ιογενή ή βακτηριακή.

Μεθοδολογία PCR για την ανίχνευση μηνιγγιτιδοκόκκου.

Για την αναγνώριση του μηνιγγιτιδοκόκκου λαμβάνονταν 150 μl από το δείγμα μετά από φυγοκέντρηση στις 2000 x g για 4 min κατόπιν προστίθεται 150 μl από cheelex detergent και 650 μl αποσταγμένου νερού. Όλο το δείγμα θερμαίνεται στους 1000 και ακολουθούσε επαναφυγοκέντρηση στις 12500 x g για 8 min. Ένας όγκος 150 μl από το δείγμα χρησιμοποιήθηκε για την PCR. Για να προσδιοριστεί ο μηνιγγιτιδόκοκκος χρησιμοποιήθηκε η αλληλουχία νουκλεοτιδίων με το όνομα IS 1106. Ενώ για τον προσδιορισμό του οροτύπου (A,B,C ,W₁₃₅ ,Y) χρησιμοποιήθηκαν τα ολιγονουκλεοτίδια στη αλληλουχία sia D γόνου και στο orf-2 γόνου για την ταυτοποίηση του οροτύπου A. Οι αντιδράσεις για τη PCR γίνονταν σε θερμικό κυκλοποιητή. Ακολουθούσε ηλεκτροφόρηση των παραγόμενων μορίων σε αгарόζη 2% και εξετάζονταν με διαφανοσκόπιο αφού είχαν στερεοποιηθεί με ethidium bromide. Οι μάρτυρες αποτελούνταν από αποσταγμένο νερό.

Μεθοδολογία PCR για την ανίχνευση εντεροϊών

Χρησιμοποιήθηκε Η RT-PCR για τη μετατροπή του RNA (οι εντεροϊοί είναι picorna ιοί και περιέχουν RNA ως γενετικό υλικό) σε c DNA και τον πολλαπλασιασμό του τελευταίου ώστε να είναι ανιχνεύσιμο. Χρησιμοποιήθηκαν οι εκκινητές (primers) UC₅₃ και UG₅₂. Οι εκκινητές αυτοί επιλέχτηκαν ώστε να είναι ομόλογοι στο 5'-UTR άκρο του γονιδίου των εντεροϊών (κοινό σε όλες τις ομάδες και οροτύπους εντεροϊών).

Για την PCR χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό test με το όνομα Amplicor enterovirus test (Roche Molecular systems, Basel, Switzerland) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα δείγματα των οποίων η οπτική πυκνότητα στα 450nm ήταν ίση ή μεγαλύτερη του 0.35 θεωρήθηκαν θετικά. Σε κάθε κύκλο χρησιμοποιήθηκαν ένα θετικό και τρία αρνητικά δείγματα ως μάρτυρες.

Στατιστική ανάλυση

Για τα κατηγορικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές ανάμεσα σε δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες t- test ή Mann Whitney ανάλογα με το αν η κατανομή των μεταβλητών ήταν κανονική ή όχι. Αντίστοιχα για σύγκριση περισσότερων των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Anova ή Kruskal Wallis ανάλογα με το αν η κατανομή των μεταβλητών ήταν ή όχι κανονική. Έγινε επίσης ανάλυση με τη χρήση logistic models για να διαπιστωθεί ο κίνδυνος της βακτηριακής μηνιγγίτιδας ανάλογα με τη μεταβλητή. Στα μοντέλα αυτά χρησιμοποιή-

θηκαν μόνο οι μεταβλητές για τις οποίες με τις προηγούμενες στατιστικές δοκιμασίες διαπιστώθηκε ότι η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες σύγκρισης ήταν στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Συνολικά στη μελέτη συμπεριλάβαμε 150 παιδιά από τα οποία εξαιρέθηκαν 5 λόγω ανεπαρκών δεδομένων καταγραφής. Η κατανομή των δημογραφικών χαρακτηριστικών, των κλινικών συμπτωμάτων και των κλινικών σημείων ανά ομάδα ασθενών απεικονίζεται στον Πίνακα 1. Η ηλικία των ασθενών της ομάδας Α της βακτηριακής μηνιγγίτιδας ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα Γ των παιδιών με φυσιολογικό ΕΝΥ, ενώ μεταξύ των άλλων ομάδων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία.

Η PCR ή/και η καλλιέργεια αίματος και ΕΝΥ για μηνιγγιτιδόκοκκο ήταν θετική σε όλα τα παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα της ομάδας Α, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με τα επιδημιολογικά δεδομένα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στην Ελλάδα. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν μηνιγγιτιδοκοκκικής αιτιολογίας σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα και δημοσιεύτηκε το 2003.

Η PCR για εντεροϊούς ήταν αρνητική σε όλα τα δείγματα. Το εύρημα αυτό το οποίο σχολιάζεται στη συζήτηση που ακολουθεί σημαίνει ότι τα παιδιά της ομάδας Β με θετικά ευρήματα στο ΕΝΥ είχαν ιογενή μηνιγγίτιδα αγνώστου αιτιολογίας. Πρόκειται για ιογενή μηνιγγίτιδα διότι η νόσος αυτοπεριορίστηκε χωρίς τη χρήση αντιβιοτικής αγωγής.

Η χαμηλότερη θερμοκρασία διαπιστώθηκε στην ομάδα των ασθενών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και η διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση μόνο με τους ασθενείς της ομάδας Γ. Η συνολική διάρκεια του πυρετού ήταν επίσης βραχύτερη στην ομάδα Α σε σχέση τόσο με την ομάδα Β ($p=0.014$) όσο και με την ομάδα Γ ($p=0.02$).

Σχετικά με την κλινική συμπτωματολογία δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β. Επισημαίνεται ωστόσο ότι τα βρέφη δεν είναι δυνατόν να παραπονεθούν ευθέως για κεφαλαλγία. Για το λόγο αυτό διερευνήθηκε η συνεισφορά της κεφαλαλγίας ως διαφοροδιαγνωστικό σημείο μεταξύ των ομάδων στον πληθυσμό των παιδιών ηλικίας μεγαλύτερης του έτους. Τα αποτελέσματα για τον υποπληθυσμό αυτό αποτυπώνονται στον Πίνακα 2. Στον ίδιο υποπληθυσμό η συχνότητα της κεφαλαλγίας δεν διέφερε μεταξύ των αντίστοιχων υποομάδων Α και Β ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων Α και Γ η οποία αντιστοιχούσε σε $p=0.001$. Η ανάλυση με τη χρήση logistic regression έδειξε ότι η παρουσία κεφαλαλγίας αυξάνει την πιθανότητα βακτηριακής μηνιγγίτιδας κατά 63% (OR 1.63). Αντίστοιχα συγκρίνοντας τις υποομάδες Β και Γ η παρουσία κεφαλαλγίας αυξάνει την πιθανότητα ιογενούς μηνιγγίτιδας κατά 77% (OR 1.77, 95% CI 1.27-2.47). Συνδυάζοντας την υποομάδα Α και Β σε μία που αντιστοιχεί στα παιδιά με μηνιγγίτιδα ανεξάρτητα της αιτιολογίας και συγκρίνοντας την με την υποομάδα Γ διαπιστώθηκε ότι η παρουσία της κεφαλαλγίας αυξάνει την πιθανότητα παρουσίας μηνιγγίτιδας κατά 76% (OR 1.76, 95% CI 1.29-2.40). Υπολογίστηκε ότι στην υποομάδα του πληθυσμού ηλικίας

άνω των 12 μηνών η ευαισθησία της κεφαλαλγίας για τη διάγνωση της μηνιγγίτιδας ανεξάρτητα από αιτιολογικό παράγοντα ήταν 86%, ενώ η ειδικότητα ήταν 51%.

Όσον αφορά τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της παρουσίας εμέτων ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Γ ($p=0.01$, OR 2.17, 95% CI 1.4-3.35). Συνενώνοντας τις ομάδες Α και Β σε μία (παιδιά με μηνιγγίτιδα ανεξάρτητα αιτιολογικού παράγοντα) η παρουσία εμέτων διπλασίαζε την πιθανότητα μηνιγγίτιδας ($p<0.001$, OR 2.07, 95% CI 1.38-3.12).

Όσον αφορά τα κλινικά σημεία στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε με την αυχενική δυσκαμψία. Η συχνότητα της αυχενικής δυσκαμψίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β ($p=0.009$, OR 1.44, 95% CI 1.08-1.92) και σε σχέση με την ομάδα Γ ($p<0.001$, OR 1.93, 95% CI 1.48-2.52). Ανάλογη διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων Β και Γ. Όταν συγκρίθηκαν τα παιδιά με μηνιγγίτιδα ανεξάρτητα αιτιολογικού παράγοντα με αυτά χωρίς μηνιγγίτιδα η παρουσία αυχενικής δυσκαμψίας αύξανε την πιθανότητα μηνιγγίτιδας κατά 67% ($p<0.001$, OR 1.67, 95% CI 1.26-2.19). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν οι συγκρίσεις έγιναν στον υποπληθυσμό των παιδιών ηλικίας άνω του έτους.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση logistic regression στον υποπληθυσμό άνω του έτους με ελεγχόμενες μεταβλητές την κεφαλαλγία, τους εμέτους και την αυχενική δυσκαμψία έδειξε ότι μόνο η κεφαλαλγία και η αυχενική δυσκαμψία αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο παρουσίας μηνιγγίτιδας ($p=0.001/p=0.047$ αντίστοιχα).

Ο πίνακας 2 αποτυπώνει τα αποτελέσματα των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων της γενικής αίματος, της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και των ευρημάτων από τη γενική εξέταση ENY στις τρεις ομάδες του πληθυσμού της μελέτης. Οι τρεις ομάδες παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα λευκοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια της γενικής αίματος καθώς και τα λευκοκύτταρα τα πολυμορφοπύρρηνα και τη γλυκόζη του ENY ($p=0.035$, $p=0.041$, $p=0.048/p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) αντίστοιχα ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης στις τρεις ομάδες. Η ανάλυση με logistic regression έδειξε ότι αύξηση των λευκοκυττάρων κατά 10 κύτταρα αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 12% της πιθανότητας η μηνιγγίτιδα να είναι βακτηριακή και όχι ιογενής ($p=0.033$). Αντίστοιχη αύξηση της πιθανότητας δεν παρατηρήθηκε με την αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων του ENY.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων

Παράμετρος	Ομάδα Α Μηνιγ. μηνιγ/δα μηνιγγίτιδα	Ομάδα Β Ιογενήσμ	Ομάδα Γ Απουσία μηνιγγίτιδας
Ασθενείς	40/25 άρρενα	32/17 άρρενα	73/37 άρρενα
Ηλικία (μήνες)	75,3+/-39.7	58,12+/-43.5	46.93+/-56.94
Συμπτώματα			
Θερμοκρασία (°C)	38.2+/-0.66	38.5+/-0.68	38.8+/-0.79
Διάρκεια πυρετού πριν την εισαγωγή (ώρες)	17.92+/-18.45	24.42+/-27.12	27.01+/-29.36
Συνολική διάρκεια πυρετού (ώρες)	39.78+/-28.78	59.03+/-33.47	57.40+/-39.60
Συμπτώματα αναπνευστικού	5 (12.5%)	4 (12.5%)	18 (24.6%)
Συμπτώματα γαστρεντερικού	27(67.5%)	21 (65%)	29 (39.7%)
ΚΝΣ			
Έμετοι	24 (60%)	16 (50%)	19 (26%)
Κεφαλαλγία	32 (80%)	21 (65%)	24 (32.8%)
Σημεία			
Αυχενική δυσκαμψία	36 (90%)	20 (62.5%)	34 (46.5)
Kerning	4 (10%)	2 (6.25%)	6 (8.2%)
Brudzinski	7 (17.5%)	3 (9.3%)	5 (6.8%)
Αιμορραγικό εξάνθημα	4 (10%)	4 (12.5%)	6 (8.2%)
Μη αιμορραγικό εξάνθημα		2 (6.2%)	2 (2.8%)

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών >12 μηνών.

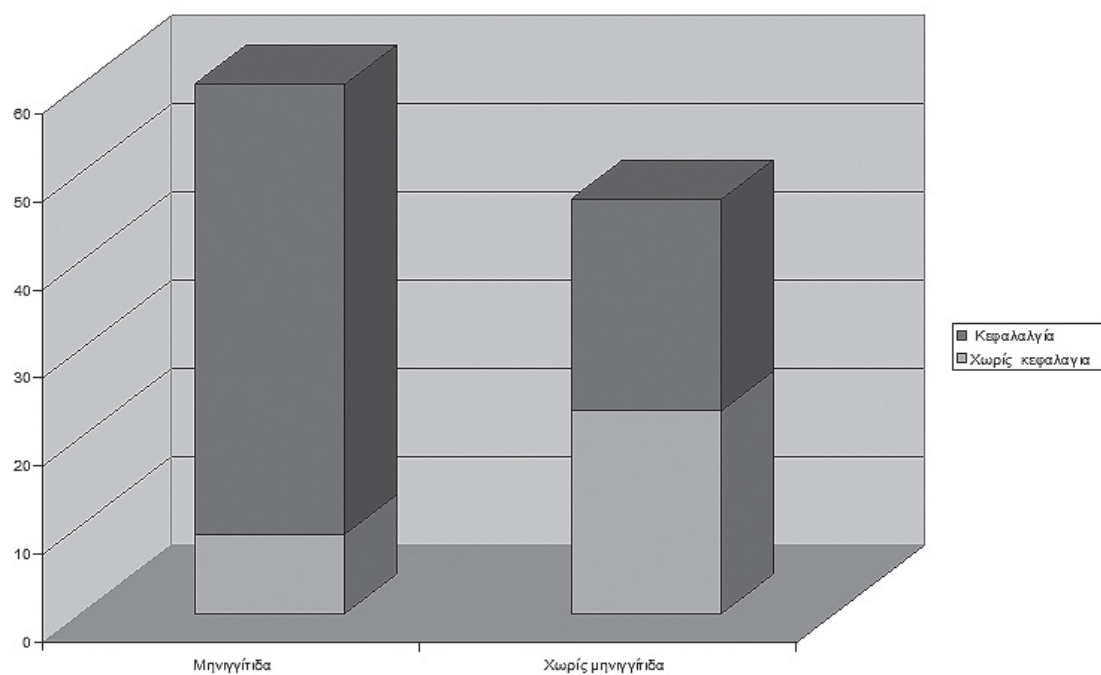
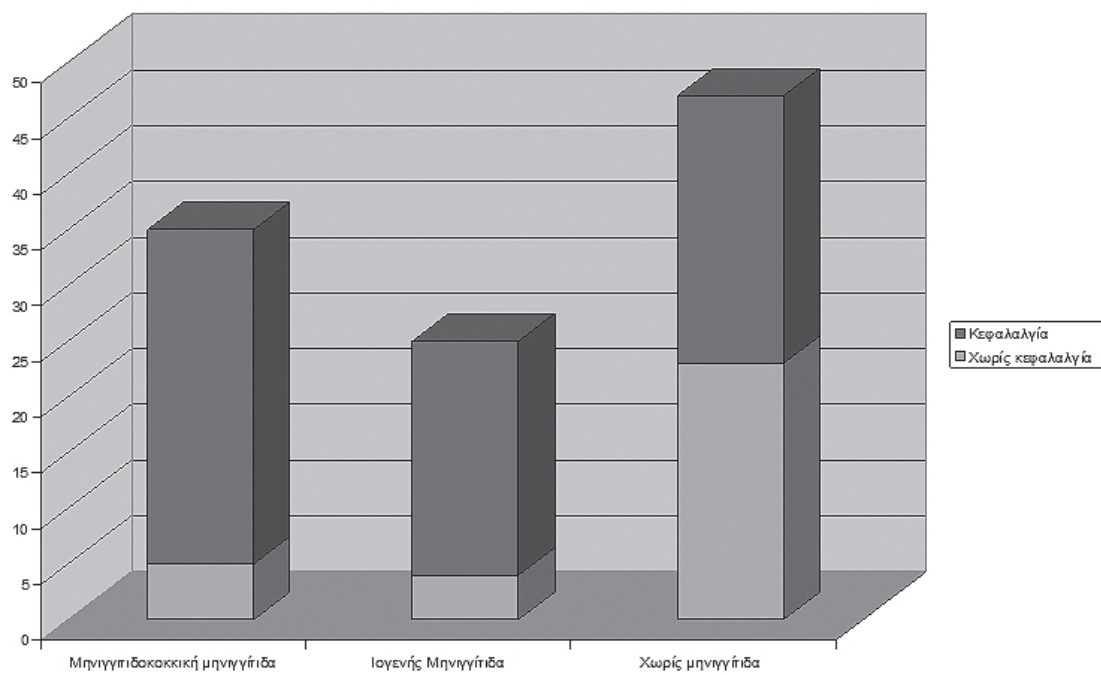
Παράμετρος	Υποομάδα Α Μηνιγγιτιδοκοκκική	Υποομάδα Β Ιογενής μ.	Υποομάδα Γ Χωρίς μηνιγγίτιδα
	35 παιδιά	25 παιδιά	47 παιδιά
Ηλικία (μήνες)	83+/-33	77.34+/-32.9	69.46+/-43.58
Θερμοκρασία (°C)	38,2+/-0.67	38.4+/-0.67	39.9+/-0.74
Διάρκεια πυρετού πριν την εισαγωγή (ώρες)	17.94+/-19.33		19.33+/-30.99
Συνολική διάρκεια πυρετού (ώρες)	40.06+/-30.33	57.82+/-24.93	62.89+/-43.06
Συμπτώματα αναπνευστικού	4 (11.4%)	3 (13%)	9 (19.1%)
Συμπτώματα γαστρεντερικού	26 (74.2%)	17 (73.9%)	25 (53.2%)
ΚΝΣ			
Κεφαλαλγία	30 (85.7%)	21 (91.3%)	24 (51%)
ευρήματα			
Αυχενική δυσκαμψία	33 (94.2%)	19 (82.6%)	33 (70.2%)
Kerning	4 (11.4%)	2 (8.6%)	6 (12.7%)
Brudzinski	7 (20%)	3 (13%)	5 (10.6%)
Αιμορραγικό εξάνθημα	4 (11.4%)	4 (17.3%)	6 (12.7%)
Μη αιμορραγικό εξάνθημα		1 (4.3%)	2 (4.2%)

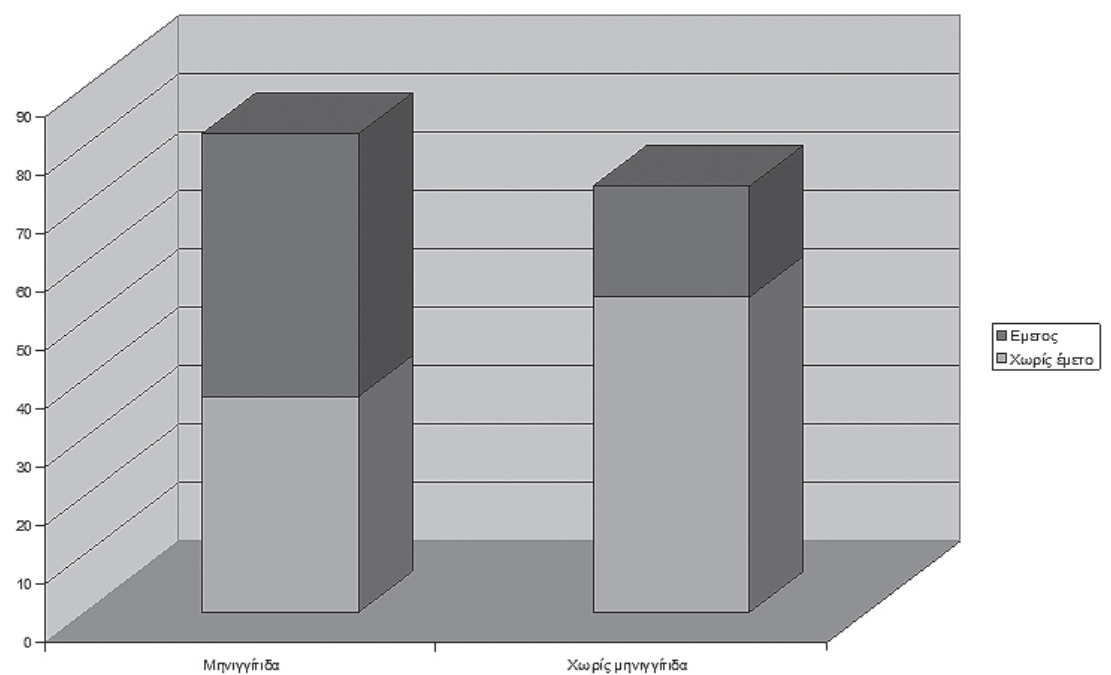
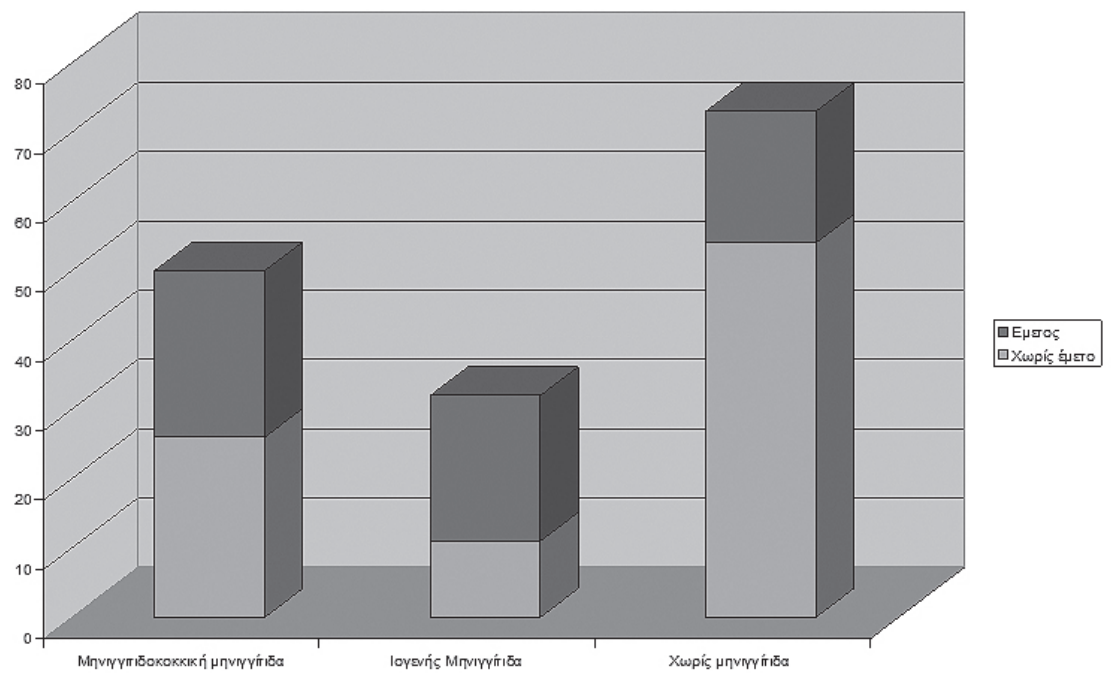
Πίνακας 3. Εργαστηριακά ευρήματα στις τρεις ομάδες

	Ομάδα Α Μηνιγγιτιδοκοκκική μ. (40 παιδιά)	Ομάδα Β Ιογενής μ. (32 παιδιά)	Ομάδα Γ Χωρίς μην/δα 72 παιδιά
Λευκοκύτταρα (κύτταρα/μl)	13238+/-4391	18900+/-21883	12879+/-5795
Ουδετερόφιλα (κύτταρα/μl)	9970+/-4675	10919+/-5391	8327+/-5210.85
Αιμοπετάλια (κύτταρα/μl)	334450+/-74361	349225+/-123867	297157+/-116697
CRP (mg/l)	21+/-35,8	39,06+/-68,35	33,15+/-61,49
ΕΝΥ			
Κύτταρα (κύτταρα/μl)	218,5+/-408,6	680,34+/-1041,5	3,1+/-3,02
Ουδετερόφιλα (κύτταρα/μl)	48,2+/-29,4	76,7+/-16,6	0
Γλυκόζη(mg/dl)	51,10+/-10,9	50,8+/-12,4	49.8+/-10,6
Πρωτεΐνη (mg/dl)	30,9+/-17,89	38,65+/-28,4	22,8+/-15,5

Πίνακας 4. Περίληψη των κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων

Μεταβλητή	Μηνιγγίτιδα/ χωρίς μηνιγγίτιδα OR, 95% CI	Μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα /χωρίς μηνιγγίτιδα OR, 95% CI	Ιογενής μηνιγγίτιδα/ χωρίς μηνιγγίτιδα OR, 95% CI
Κεφαλαλγία	2.23 1.56-3.19	2.43 1.69-3.49	1.99 1.32-3.01
Έμετοι	2.07 1.38-3.12	2.17 1.40-3.35	1.95 1.21-3.13
Αυχενική δυσκαμψία	1.67 1.26-2.19	1.93 1.48-2.52	NS





Συζήτηση

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα παραμένει σημαντική αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας παρά την αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων συνεξευγμένων εμβολίων για την πρόληψή της. Ωστόσο μετά την έναρξη του υποχρεωτικού εμβολιασμού των παιδιών με τα εμβόλια έναντι του αιμοφίλου της γρίπης τύπου b και του πνευμονιόκοκκου, η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας στην παιδική ηλικία. Η διαφορική διάγνωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας από την ιογενή συνεχίζει να αποτελεί δύσκολο έργο για τον κλινικό ιατρό καθώς παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η κεφαλαλγία, οι έμετοι και η αυχενική δυσκαμψία απαντώνται λιγότερο συχνά στα παιδιά που χρειάστηκαν παρακέντηση και τα ευρήματα από το ENY ήταν φυσιολογικά. Στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης 50% των παιδιών που παρακεντήθηκαν είχαν φυσιολογικό ENY. Αυτή η αναλογία αν και είναι υψηλή δεν είναι από τις υψηλότερες που απαντώνται σε ανάλογες μελέτες στη βιβλιογραφία. Σημειώνεται ότι σε ανάλογη μελέτη που περιελάμβανε και οσφυονωτιαία παρακέντηση και διενεργήθηκε στο Downtown Medical Center της Νέας Υόρκης μόνο 16% των δειγμάτων του ENY είχαν ευρήματα συμβατά με μηνιγγίτιδα. Ο Oostenbrink και συν έδειξαν, ότι όταν λαμβάνονται υπόψη η διάρκεια του κυρίως συμπτώματος, η παρουσία εμέτων, ευρημάτων δηλωτικών ερεθισμού των μηνίγγων, κυάνωσης, πετεχειών, επηρεασμένου επιπέδου συνείδησης καθώς και τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης τότε θα μειωνόταν κατά 35% η αναλογία των παιδιατρικών ασθενών που υποβάλλονται σε οσφυονωτιαία παρακέντηση χωρίς να αποκλειστεί η διάγνωση ούτε μίας περίπτωσης βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Αναλυτικότερα ανασκοπήθηκαν:

α) οι φάκελοι νοσηλείας παιδιών 1μηνός-15 ετών που νοσηλεύτηκαν με μηνιγγικά σημεία κατά την περίοδο 1988-1995 σε παιδιατρικό νοσοκομείο της Ολλανδίας που απετέλεσαν την ομάδα εξαγωγής των παραγόντων πρόγνωσης της ύπαρξης βακτηριακής μηνιγγίτιδας και

β) οι φάκελοι νοσηλείας παιδιών της ίδιας ηλικίας που νοσηλεύτηκαν με μηνιγγικά σημεία την περίοδο 1996-1998 κατά την οποία αξιολογήθηκε το προγνωστικό μοντέλο παραγόντων κινδύνου για βακτηριακή μηνιγγίτιδα που προήλθε από την πρώτη ομάδα.

Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από 286 ασθενείς και η δεύτερη από 74. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα διαγνώσθηκε σε 29% των παιδιών της πρώτης ομάδας και σε 20% των παιδιών της δεύτερης ομάδας. Η μελέτη έδειξε ότι η ηλικία των παιδιών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα δεν διέφερε σημαντικά από την ηλικία αυτών που είχαν μηνιγγικά σημεία αλλά δεν είχαν βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Η παρούσα μελέτη όμως έδειξε ότι η ευαισθησία της κεφαλαλγίας ήταν 86% που σημαίνει ότι η διάγνωση της μηνιγγίτιδας θα είχε διαλάθει σε 14% των ασθενών αν η κεφαλαλγία αποτελούσε το μόνο κριτήριο του θεράποντα ιατρού για τη διενέργεια της οσφυονωτιαίας παρακέντησης σε παιδιά με πυρετό. Σημειώνεται ότι η κεφαλαλγία δεν είχε αξιολογηθεί ως παράγοντας δυνητικά προγνωστικός της διάγνωσης της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στην προαναφερθείσα μελέτη των Oostenbrink και συν. Γνωρίζοντας όμως ότι η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι θανατηφόρος όταν δεν αντιμετωπιστεί ορθά και έγκαιρα ο κλινικός θα πρέπει να αξιολογεί τα κλινικά συμπτώματα για τη διενέργεια της οσφυονωτιαίας παρακέντησης αλλά να μην διστάσει να προχωρήσει σε αυτή την ιατρική πράξη ακόμη και με την ελάχιστη υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

Στη μελέτη μας η ηλικία δεν συνεισέφερε στη διαφορική διάγνωση της αιτιολογίας της νόσου, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με άλλους ερευνητές όπως ο Nigronic και συν. Σημειώνεται βέβαια ότι ο Spanos και συν. διαπίστωσαν ότι η ηλικία αποτελούσε παράγοντα που συνέβαλε στη διαφορική διάγνωση βακτηριακής και ιογενούς μηνιγγίτιδας, αλλά στη μελέτη τους είχαν συμπεριληφθεί παιδιά και ενήλικοι. Αναλυτικότερα ανασκοπήθηκαν τα στοιχεία των νοσηλευτικών φακέλλων των ασθενών με διάγνωση οξείας μηνιγγίτιδας του Duke University Medical Center κατά την περίοδο Ιανουαρίου 1969-Ιουλίου 1980. Στη μελέτη συνολικά συμπεριλήφθηκαν 217 ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και 205 με ιογενή. Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας το πρώτο έτος της ζωής, απότομη μείωση το δεύτερο έτος της ζωής και προοδευτική μείωση μέχρι την ηλικία των 22 ετών όπου η συχνότητα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας έφτανε στο ναδίρ και ακολουθούσε προοδευτική αύξηση σε όλη την ενήλικη ζωή. Σημειώνεται βέβαια ότι τα στοιχεία αυτά αφορούν την περίοδο πριν την εισαγωγή του υποχρεωτικού εμβολιασμού για τον αιμόφιλο γρίπης τύπου b και για τον πνευμονιόκοκκο.

Σε αντίθεση με τα κλινικά ευρήματα (συμπτώματα και σημεία) που συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση της μηνιγγίτιδας από εμπύρετο νόσο χωρίς προσβολή των μηνίγγων, τα εργαστηριακά ευρήματα δεν συμβάλλουν ιδιαίτερα προς αυτή την κατεύθυνση με εξαίρεση τα ευρήματα από το ENY που όμως προϋποθέτει τη διενέργεια παρακέντησης. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων, των ουδετεροφίλων και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης παρουσίαζε σημαντικού βαθμού αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των τριών ομάδων. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και από άλλους ερευνητές (Hansson LO et al) αν και υπάρχουν μελέτες (Oostenbrink et al, Tatara et al, Sormunen et al) που διαπίστωσαν ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Αναλυτικότερα ο Hansson και συν. αξιολόγησαν την C αντιδρώσα πρωτεΐνη σε 235 ασθενείς (παιδιά και ενήλικους) οι οποίοι υπεβλήθησαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση με την υποψία λοίμωξης του ΚΝΣ. Διαπιστώθηκε C

αντιδρώσα πρωτεΐνη χαμηλότερη από 50 mg/l σε 12% των ασθενών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα οι μισοί εκ των οποίων είχαν έναρξη συμπτωμάτων λιγότερο από 12 ώρες νωρίτερα. Ανάλογα C αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλότερη των 50 mg/l διαπιστώθηκε σε 10% των ασθενών με ιογενή μηνιγγίτιδα. Με την μελέτη των Oostenbrink R και συν που ήδη αναφέρθηκε ανωτέρω διαπιστώθηκε ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι η μόνη εργαστηριακή παράμετρος που συνέβαλε σε κάποιο βαθμό στη βελτίωση του προγνωστικού στατιστικού μοντέλου που οι ερευνητές δημιούργησαν με βάση τους ασθενείς της μελέτης. Οι Tatara και συν. μελέτησαν 126 παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και 66 παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα και διαπίστωσαν ότι χρησιμοποιώντας ως όριο για τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη τα 2mg/dl η ευαισθησία της ήταν 92% και η ειδικότητα 84% για τη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Χρησιμοποιώντας ως όριο το 1mg/dl η ευαισθησία ανήλθε σε 100%. Οι Sormunen και συν μελέτησαν 325 παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και 182 παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα και διαπίστωσαν ότι όταν χρησιμοποίησαν ως διακριτικό όριο τα 20mg/l για τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη η ευαισθησία της για τη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας ήταν 96% και η ειδικότητα 93% όταν ως διακριτικό όριο χρησιμοποίησαν τα 40 mg/L η ευαισθησία της παραμέτρου μειώθηκε σε 86% και η ειδικότητα αυξήθηκε σε 100%. Η διαφορά στα αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των προαναφερθέντων εργαστηριακών ευρημάτων μεταξύ βακτηριακής και ιογενούς μηνιγγίτιδας αλλά ο βαθμός αυτής της αλληλοεπικάλυψης διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Είναι επίσης γνωστό ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι δυνατόν να είναι χαμηλή κατά την έναρξη της βακτηριακής νόσου ή υψηλή σε ασθενείς με ιογενή λοίμωξη. Επομένως ο βαθμός αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των δύο ομάδων εξαρτάται τουλάχιστον μερικώς από τη χρονική στιγμή λήψης του δείγματος σε σχέση με την έναρξη του πυρετού. Επιπλέον στην παρούσα μελέτη η επιβεβαίωση της βακτηριακής αιτιολογίας της λοίμωξης του ΚΝΣ έγινε με PCR μέθοδο ιδιαίτερα ευαίσθητη (ευαισθησία 98.5% και ειδικότητα 96%), ενώ στις παλαιότερες μελέτες η τεκμηρίωση της βακτηριακής αιτιολογίας στηρίχθηκε σε καλλιέργεια του ENY/ αίματος ή/και σε άμεση χρώση κατά Gram. Η ευαισθησία της PCR προκύπτει από μελέτη των Tzanakaki και συν. που έγινε στο εργαστήριο αναφοράς για το μηνιγγιτιδόκοκκο στο οποίο έγινε και η PCR των δειγμάτων των ασθενών της παρούσας μελέτης. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων του ENY συμβάλλει σε στατιστικά σημαντικό αλλά σε όχι ποσοτικά ουσιαστικό βαθμό στη διαφορική διάγνωση βακτηριακής και ιογενούς μηνιγγίτιδας ενώ ο αριθμός των ουδετεροφίλων δεν φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά προς αυτή την κατεύθυνση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί και από άλλους ερευνητές (13,14). Αναλυτικότερα οι Negrini και συν. μελέτησαν αναδρομικά 136 παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα και 20 με βακτηριακή. Η συχνότητα επικράτησης των ουδετεροφίλων στο ENY δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των παιδιών με βακτηριακή ή άσηπτη μηνιγγίτιδα. Οι συγκεκριμένοι μάλιστα ερευνητές διαπίστωσαν ότι η υπεροχή των ουδετεροφίλων στο ENY σε παιδιά με άσηπτη μηνιγγίτιδα παρατηρήθηκε και μετά την παρέλευση 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι Spanos και συν. στη μελέτη που προαναφέρθηκε διαπίστωσαν ότι μικρός αριθμός ουδετεροφίλων στο ENY δεν αποκλείει τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Υπάρχουν όμως παρατηρήσεις ότι οι τα ουδετερόφιλα του περιφερικού αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κάποιο βαθμό

ως διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο (15,16). Οι Bonsu και συν. μελετώντας 60 παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα και 82 με ιογενή μηνιγγίτιδα δημιούργησαν μία εξίσωση πρόγνωσης της βακτηριακής μηνιγγίτιδας η οποία για αποτελέσματα 0.1-0.4 είχε ευαισθησία 92-98% και ειδικότητα 62-94%. Τα ουδετερόφιλα αποτελούσαν μέρος της εξίσωσης αυτής. Αν και επικρατούσε η άποψη ότι στην ιογενή μηνιγγίτιδα υπερτερεί ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι πλέον σαφές ότι σε αρκετές περιπτώσεις ιογενούς μηνιγγίτιδας υπερτερούν αριθμητικά τα ουδετερόφιλα ακόμη και πέραν των 24 πρώτων ωρών από την έναρξη του πυρετού. Ιδιαίτερα μελέτη των Chiu και συν. σε νεογνά με μηνιγγίτιδα από εντεροϊό έδειξε αριθμητική υπεροχή των ουδετεροφίλων στο ENY σε 62.5% των πασχόντων νεογνών. (17). Επιπλέον έχει πρόσφατα δειχθεί από τους Yun KW και συν. ότι ιδιαίτερα σε νεογνά με μηνιγγίτιδα από εντεροϊό δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει πλειοκύττωση καθώς στη μελέτη τους που αφορούσε 390 νεογνά και παιδιά με μηνιγγίτιδα από εντεροϊό, δεν παρατηρήθηκε πλειοκύττωση σε 68-77% των νεογνών.

PCR για εντεροϊούς έγινε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης ως μέρος του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Το γεγονός ότι δεν υπήρχαν θετικά αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα και εκείνων με φυσιολογικό ENY δείχνει την υψηλή ειδικότητα της μεθόδου. Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο ότι σε κανένα δείγμα δεν ανιχνεύθηκε εντεροϊός με τη μέθοδο της PCR. Λόγω της εμπειρίας και της αξιοπιστίας του εργαστηρίου Pasteur όπου έγιναν οι μετρήσεις θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα. Δεν μπορούν να αποδοθούν επίσης σε selection bias καθώς ο πληθυσμός αφορούσε όλους τους ασθενείς που παρακεντήθηκαν κατά τη διάρκεια ενός έτους με εξαίρεση προκαθορισμένες ομάδες ασθενών που περιγράφηκαν στην ενότητα του πληθυσμού της μελέτης. Επίσης συμπεριλήφθηκαν όλες οι εποχές του έτους γιατί είναι γνωστό ότι η έξαρση των λοιμώξεων από εντεροϊό παρουσιάζει εποχιακή διακύμανση (καλοκαίρι, φθινόπωρο). Επειδή δεν έγινε ταυτόχρονα και καλλιέργεια του ENY για εντεροϊούς δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί η ευαισθησία της μεθόδου από την παρούσα μελέτη. Από άλλες μελέτες έχει υπολογιστεί ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου υπερβαίνουν το 90% (Ahmed et al). Υπενθυμίζεται βέβαια ότι η προγνωστική αξία μιας εργαστηριακής μεθόδου εξαρτάται όχι μόνο από την ευαισθησία και την ειδικότητα της αλλά και από την υπολογιζόμενη συχνότητα της νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό. Έχει επίσης δειχθεί ότι επί υποψίας ιογενούς μηνιγγίτιδας η προσπάθεια ανίχνευσης του εντεροϊού σε άλλα βιολογικά υγρά εκτός από το ENY δεν πλεονεκτεί έναντι της προσπάθειας ανίχνευσης του ιού με PCR μόνο στο ENY (19).

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης όπου σε κανένα δείγμα δεν ανιχνεύθηκε εντεροϊός δεν μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα selection bias καθώς η δειγματοληψία αφορούσε το σύνολο των παιδιών που υπεβλήθησαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση κατά τη διάρκεια ενός ημερολογιακού έτους. Επομένως συμπεριελήφθησαν όλες οι εποχές του έτους δηλαδή και οι περίοδοι του καλοκαιριού και του φθινοπώρου που παρατηρείται έξαρση των λοιμώξεων από εντεροϊό. Επίσης τα αποτελέσματα μας δεν μπορεί να αποδοθούν σε εργαστηριακό συστηματικό λάθος γιατί η PCR για τους εντεροϊούς έγινε στο Ινστιτούτο Pasteur εργαστήριο αξιόπιστο και με εμπειρία καθώς αποτελεί το Κέντρο Αναφοράς ανίχνευσης των εντεροϊών. Οφείλουμε λοιπόν να αποδεχθούμε ότι τη συγκεκριμένη περίοδο η συχνότητα των λοιμώξεων του ΚΝΣ από εντεροϊό ήταν ιδιαί-

τερα περιορισμένη με αποτέλεσμα να μην διαπιστωθούν περιστατικά στη συγκεκριμένη κλινική που διεξήχθη η μελέτη σε αυτή την χρονική περίοδο. Ταυτοποίηση εντεροϊών με PCR στην Ελλάδα έχει γίνει κατά την περίοδο έξαρσης λοιμώξεων με εντεροϊό σε δείγματα κοπράνων που είχαν σταλεί στο αρμόδιο κέντρο αναφοράς. Η ταυτοποίηση όμως αυτή αφορούσε δείγματα κοπράνων και δεν υπήρχε σύγκριση με περιπτώσεις ομάδας μαρτύρων. Επίσης στη περιοχή της Μακεδονίας ταυτοποιήθηκε εντεροϊός σε 20/52 δείγματα άσηπτης μνηιγγίτιδας κατά την περίοδο της διετίας 2003-2005. Στη μελέτη αυτή μόνο σε ένα δείγμα ENY στο οποίο ανιχνεύθηκε εντεροϊός με καλλιέργεια δεν επιβεβαιώθηκε με PCR. Παρόμοια ανίχνευση με PCR για εντεροϊό έχει γίνει και στην Κύπρο κατά την διάρκεια μίας τριετίας 2000-2002 όπου πιο συχνά ταυτοποιήθηκε ο Human Echovirus 30 σε 55.5% των δειγμάτων. Πιο πρόσφατα κατά την έξαρση του 2007 στην Ελλάδα, εντεροϊός ταυτοποιήθηκε σε 41% των ύποπτων για άσηπτη μνηιγγίτιδα δειγμάτων ENY. Υπάρχει επίσης δημοσιευμένη αναδρομική επιδημιολογική μελέτη που αφορά το σύνολο των περιπτώσεων άσηπτης μνηιγγίτιδας που νοσηλεύτηκαν στην Αθήνα στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία» κατά τη διάρκεια οκτώ ετών. Στη μελέτη αυτή είχαν εξεταστεί 96 δείγματα ENY με PCR για την ανίχνευση εντεροϊού και θετικά ήταν 48.9%.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν γίνει μελέτες που αξιολογούν τη συμβολή της θετικής PCR για εντεροϊό στην αντιμετώπιση των παιδιών με άσηπτη μνηιγγίτιδα. Διαπιστώνεται ότι όταν η εξέταση γίνεται άμεσα και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός 48 τουλάχιστον ωρών, η εξέταση συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση της διάρκειας νοσηλείας και των χορηγουμένων αντιβιοτικών. Ωστόσο για να συμβάλει στη μείωση του κόστους της νοσηλείας όπως διαπίστωσαν οι Nigronic και συν. απαιτείται η συχνότητα της μνηιγγίτιδας από εντεροϊό να είναι τουλάχιστο 5.9% επί του συνόλου των εξετασθέντων δειγμάτων. Η μείωση του κόστους κατά 10%, 20%, 30% επιτυγχάνεται όταν η συχνότητα της ανίχνευσης εντεροϊού ανέρχεται σε 36%, 66%, 97% αντίστοιχα. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο κλινικός ιατρός δεν πρέπει να θεωρεί ότι η ανίχνευση εντεροϊού με PCR στο ENY αποκλείει την περίπτωση της ταυτόχρονης βακτηριακής λοίμωξης. Η πιθανότητα αυτή είναι βέβαια σπάνια αλλά μπορεί να αποδειχθεί απειλητική για τη ζωή του παιδιού αν αγνοηθεί. Οι Basmaci και συν πρόσφατα περιέγραψαν δύο περιπτώσεις παιδιών με μνηιγγίτιδα από εντεροϊό στο ENY των οποίων ταυτόχρονα ανιχνεύθηκε πνευμονιόκοκκος και μνηιγγιτιδόκοκκος της ομάδας B αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι η πρώτη περιγραφή παρόμοιων περιστατικών έχει γίνει το 1988 από τους Sferra και συν. Βέβαια αναγνωρίζεται ότι ο κίνδυνος αυτός είναι εξαιρετικά χαμηλός όπως διαπίστωσαν και σε μελέτης τους οι Nigronic και συν, όχι όμως ανύπαρκτος όπως αποδεικνύεται από τις περιγραφές μεμονωμένων περιπτώσεων.

Συμπεράσματα

1. Αν και η κεφαλαλγία, οι έμετοι και η αυχενική δυσκαμψία αυξάνουν την πιθανότητα τα ευρήματα της οσφυονωτιαίας παρακέντησης να είναι συμβατά με μηνιγγίτιδα, δεν μπορεί με βάση την παρούσα μελέτη να συσταθεί η αναβολή της εύλογης απόφασης του κλινικού ιατρού για τη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης επί απουσίας τους, και τούτο διότι η βακτηριακής αιτιολογίας νόσος είναι δυνητικά θανατηφόρος και οι ανωτέρω δείκτες δεν έχουν ευαισθησία 100% για την ανίχνευση της μηνιγγίτιδας.
2. Η PCR για την ανίχνευση εντεροϊού στο ΕΝΥ δεν αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή ιατρική πράξη για τη διάγνωση της μηνιγγίτιδας ως ιογενούς στις περιπτώσεις όπως αυτή της παρούσας μελέτης όπου δεν ανιχνεύθηκε εντεροϊός στο ΕΝΥ. Όπως έχει δειχθεί και σε άλλες χώρες από άποψη κόστους –οφέλους το διαγνωστικό αυτό εργαλείο προϋποθέτει οι λοιμώξεις από εντεροϊό στο ΚΝΣ να εμφανίζουν υψηλή συχνότητα ανάμεσα στις ιογενείς μηνιγγίτιδες.

βιβλιογραφία

1. Ahmed A, Brito F, Goto C, Hickey SM, Olsen KD, Trujillo M et al. Clinical utility of the polymerase chain reaction for diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. *J Pediatr* 1997; 131: 393-397)
2. Amir J, Harel L, Frydman M, Handsheer R, Varsano I. Shift of cerebrospinal polymorphonuclear cell percentage in the early stage of aseptic meningitis. *J Pediatr* 1991;119:938-941.
3. Amariljo Gil, Alper Arik Diagnostic accuracy of clinical symptoms and signs in children with meningitis *Pediatric Emergency Care* vol 27 no 3 2011
4. Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:511-517.
5. Barton Leslie and Mets Marilyn Congenital Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection: Decade of Rediscovery *Clinical Infectious Diseases* 2001:33
6. Bingen E, Bonacorsi S, Romero JR, Rotbart HA, Nyquist AC, Nolte FS. Enteroviral meningitis does not exclude concurrent bacterial meningitis. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3442-3.
7. Brouwer Matthijs C., Tunkel A. etc. all Epidemiology, Diagnosis and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis *Clinical Microbiology Reviews*, July 2010, p. 467-492
8. Caroline Breese Hall, MD Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in children older than one month of age (up to date)
9. Cinque Paola, Bossolaso Simona Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system *Journal of Clinical Virology* 26(2003)1-28
10. Chavez -Bueno Susana MD et al Bacterial meningitis in Children *Pediatr Clin of N A m* 52(2005) 795-810
11. Chiou C, Liu W, Chen S et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J perinatol.* 1998;15:155-159.
12. Chadwick David R. Viral meningitis *British Medical Bulletin* 2005 75, 76 p1-14
13. Cassady K, Gnann JW, Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system. In: *Therapy of Infectious Diseases*, Baddour L, Gorbach S (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2003. p.237.
14. Cherry, JD, Krogstad, P. Enterovirus and parechovirus infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.756.
15. Corless C.E Guiver M. et.al Simultaneous Detection of Neisseria meningitis Haemophilus influenza and streptococcus pneumoniae in suspected cases of Meningitis and septicemia using Real Time PCR *Journal of clinical Microbiology* April 2001 p.1553-1558)
16. Caviness A, Chantal MD ETC The Prevalence of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Compared with Serious Bacterial Illness in Hospitalized Neonates *J Pediatrics* 2008;153 164-169

17. Curtis Sarah,Kent Stobart Clinical features suggestive of meningitis in Children:A systematic review of prospective data *Pediatrics* 2010;126:2010-20
18. Caserta MT, Hall CB. Human Herpes-6. In: *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed, Scheld MW, Durack WR (Eds), Lippincott Raven, Philadelphia 1997. p.129.
19. Debiassi Roberta L. Tyler Kenneth L. Molecular Methods for Diagnosis of Viral Encephalitis *Clinical Microbiology Reviews* Oct.2004 p903-925)
20. Dubos Francois, MD et al Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(12) 1157-1163
21. Diedrich Sabine and Eckart Schreier Aseptic meningitis in Germany associated with echovirus type 13 *BMC Infections diseases* 2001:14
22. Desmond R.A Accort N.A Natural History and Outcome of Plecoranil Therapy *Antimicrob.Agents Chemother.* 2006, 50(7):2409
23. Dumaidi K, Frantzidou F, Papa A, Diza E, Antoniadis A. Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005 : diagnosis, CSF laboratory findings and clinical manifestations. *J Clin Lab Anat* 2006 ;20 :177-183.
24. Esposito Susanna, Margherita Semino et al Should corticosteroids be used in bacterial meningitis in children *European Journal of the European Pediatric Neurology society* 2012 1-5
25. Gianakopoulos Ioannis et al Rarity of Bacterial and Viral Meningitis in A reas of Western Greece with fewer than 2000 Inhabitants *Jpn J.Infect Dis* 61,54-57 2008).
26. Gnan John W et al Varicella-Zoster V irus: Atypical Presentations and Unusual Complications *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:91-98
27. Haase Mark.R Acute Bacterial Meningitis in Children *Journal of Pharmacy Practice* 2004 17:392
28. John J Halperin, MD, FAAN, FACP Nervous system Lyme disease
29. Hordur S Hardarson, MD Pathogenesis and etiology Acute viral encephalitis in children and adolescents:
30. Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis.* 1993 ;25 :625-630.
31. Sheldon L Kaplan, MD Morven S Edwards, MD Douglas R Nordli, Jr, MD Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in children older than one month of age(up to date)
32. Kwang Sik Kim Acute bacterial meningitis in infant and children *Lancet linf Dis* 2010;10:32-42
33. Kupilla Laura, Vuorinnen Tytti et al. Diagnosis of Enteroviral meningitis by Use of Polymerase Chain Reaction of Cerebrospinal Fluid,Stool, and Serum Specimens *Clinical Infectious Diseases* 2005;40 982-987
34. Lee Bonita E. and H.dele Davies Aseptic meningitis *Curr Opin Infect* 20:272-277 2007
35. John Leonard, MD Central nervous system tuberculosis (up to date)
36. Mandell,Douglas and Behnett Principles and practice of Infectious Diseases Seventh Edition
37. MichosA, Syriopoulou V, Hadjichristodoulou C, Daikos G, Lagona E, DouridasP, Mostrou G, Theodoridou M Aseptic Meningitis in Children: Analysis of 506 Cases. *PLos One* 2007; e 674.
38. John F Modlin, MDClinical manifestations and diagnosis of enterovirus and parechovirus infections (up to date)
39. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105: 316-319.

40. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariate predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post- *Haemophilus Influenzae* era. *Pediatrics* 2002; 110:712-719
41. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in Children in the Era of Bacterial Conjugate Vaccines *Pediatr Emerg Care* 2009;25:112-120
42. Oostenbrink R, Moons KG, Donders AR, Grobbee DE, Moll HA. Prediction of bacterial meningitis in children with meningeal signs: reduction of lumbar punctures. *Acta Paediatr* 2001; 90: 611-617.
43. Pathan N,S N Faust et al Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia *Arch Dis Child* 2003 ;88:601-607
44. Pandit Lekha, Sanath Kumar etc.all Diagnosis of partially treated culture – negative bacterial meningitis using 16S r RNA universal primers and restriction endonuclease digestion *Journal of clinical Microbiology* 2005 54,539-42
45. Cecilia Di Pentima, MD Sheldon L Kaplan, MD Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children (up to date)
46. Cecilia Di Pentima, MD Viral meningitis: Management, prognosis, and prevention in children (up to date)
47. Cecilia Di Pentima, MD Clinical features and diagnosis of seasonal influenza in children Viral meningitis: Clinical features and diagnosis in children (up to date)
48. Lyle R Petersen, MD, MPH Clinical manifestations and diagnosis of West Nile virus infection (up to date)
49. Perez-Velez Carlos et al Outbreak of Neurologic Enterovirus Type71 Disease A Diagnostic Challenge *Clinical Infectious Diseases* 2007:45
50. Ramers C, Billman C, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000;283:2680-2685.
51. Risser Harrison S, W. Repeat lumbar puncture in the differential diagnosis of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 143-145.
52. Rajah Jaishen, Sasse Jurgen et al Cerebrospinal fluid characteristics of PCR diagnosed enteroviral meningitis (EVM) in children *International Journal of Medicine and Medical Sciences* Vol 1 (8) 339-343
53. Richter J, Koptides D, Tryfonos C, Christodoulou C. Molecular typing of enteroviruses associated with viral meningitis in Cyprus 2000-2002. *J Med Microbiol* 2006; 55:1035-1041
54. Romero Jose Viral meningitis and Encephalitis:Traditional and Emerging V iral Agents Seminar in Pediatrics *Infectious Diseases* Vol 14 no 2 2003 72-82
55. Read S J,Jeffery K J Aseptic meningitis and encephalitis:the role of PCR in the diagnostic laboratory *J.Clin.Microbiol.* 1997,35(3):691
56. Rotbart A Harley Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with Plecoranil *CID* 2001:32
57. Rhoades E Ross,Tabor Jenna Enterovirus infections of the central nervous system *Virology* (2011)288-305
58. John L Sullivan, MD Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection (up to date)
59. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United states in 1995. *N. Engl J Med* 1997; 337:970-976.

60. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C- reactive protein is useful in distinguishing Gram stain negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134:725-729.
61. Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262: 2700-2707.
62. Schuurmann TIM, Richard F, de Boer et al Prospective Study of Use of PCR Amplification and Sequencing of 16S Ribosomal DNA from Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Bacterial Meningitis in a Clinical Setting *J.Clin. Microbiol.* 2004; 42(2):734
63. Siafakas N, Markoulatos P, Levidiotou-Stefanou S. et al Molecular identification of enteroviruses responsible for an outbreak of aseptic meningitis; implications in clinical practice and epidemiology. *Mol Cell Probes* 2004; 18:389-398.
64. Siafakas N. Ahileas Attilakos, Efstathios Stefos et al Molecular detection and identification of enterovirus in children admitted to a university hospital in Greece *Molecular and Cellular Probes* 25(2011) 249-
65. Steiner.I. et al EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system *European Journal of Neurology* 2012 19:1278-1297
66. Sferra TJ, Pacini DL. Simultaneous recovery of bacterial and viral pathogens from cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:552-6.
67. Sung Kwi Enteroviral infection in Korean Children and Enteroviral potential candidate agents Korean.*J.Pediatr.*2012 ;55 (10) 359-366.
68. Tatara R, Imai H. Serum C reactive protein in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Pediatr Int* 200; 42:541-546.
69. Tsolia MN, Theodoridou M, Tzanakaki G et al. The evolving epidemiology of invasive meningococcal disease: a two year prospective, population based study in children in the area of Athens.
70. Thibaut.j.Hendrik Towards the design of combination therapy for the treatment of enterovirus infections *Antiviral Research* 90(2011) p213-217
71. Tzanakaki G, Tsolia M, Vlachou V, Theodoridou M, Pangalis A, Foustoulou M, et al. Evaluation of nono culture diagnosis of invasive meningococcal disease by polymerase chain reaction (PCR). *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;39:31-36.
72. Tacon L. Catherine and Flower Oliver Diagnosis and Management of Bacterial Meningitis in the Paediatric Population:A Review *Emergency Medicine International Vol* 2012 1-8
73. Allan R Tunkel, MD, PhD, MACP Stephen B Calderwood, MD Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis (up to date)
74. Cecile Tremblay, MD Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection (up to date)
75. Vuorinen Tytti Five years Experience of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction in Daily Diagnosis of Enterovirus and Rhinovirus Infections *Clinical Infectious Diseases* 2003:37
76. Yerly S, Gervaix A, Simonet V, Caflisch M, Perrin L, Wundeeerli W. Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimens from patients with aseptic meningitis. *J Clin Microbiol* 1996;34:199-201
77. Yun KW, Choi EH, Cheon DS, Lee J, Choi CW, Hwang H, Kim BI, Park KU, Park SS, Lee HJ. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. *Arch Dis Child.* 2012 ;97:874-8.
78. Yi-Dong Wu,Li-Hua et al Gram-stain –specific-probe-based-real –time –PCR for diagnosis and discrimination of Bacterial Neonatal Sepsis *J.Clin.Microbiol.*2008, 46 (8)2613.
79. Dori F Zaleznik, MD *Mycoplasma pneumoniae* infection in children (up to date)

80. Zhang Guofeng In vitro and in vivo evaluation of ribavirin and plecoranil antiviral activity against enterovirus 71 infection Arch.Virol. (2012) 157:669-679
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:761.
82. Dori F Zaleznik, MDMycoplasma pneumoniae infection in children

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

Differential Diagnosis of Meningococcal Meningitis Based on Common Clinical and Laboratory Findings: Are There Criterion Standards?

Fretzayas, Andrew; Moustaki, Maria; Stefos, Efstathios; Markoulatos, Panagiotis; Choreuti, Elina; Constantopoulos, Andrew Infectious Diseases in Clinical Practice. 18(4):253-257, July 2010.

Abstract:

Background: The prompt diagnosis of meningitis is essential for a good outcome.

Aim: This study was designed to differentiate children with meningococcal meningitis, aseptic meningitis, and no meningitis.

Patients and Methods: A total of 150 children aged 1 month to 12 years and adolescents aged 12 to 14 years, who had had a lumbar puncture, were recruited. In all patients, demographic characteristics and clinical and laboratory findings were recorded, and polymerase chain reaction for enterovirus was performed. On discharge, the patients were divided into 3 groups: children and adolescents with meningococcal meningitis, those with aseptic meningitis, and those without the disease.

Results: Statistical analysis revealed that headache, vomiting, and clinical stiffness could differentiate the combined groups of meningitis irrespective of etiology with the group without meningitis. The presence of headache increased the probability of meningitis by 76%, the presence of vomiting doubled the probability, whereas the presence of neck stiffness increased the respective possibility by 67%. The number of leukocytes, neutrophils, and platelets as well as cerebrospinal fluid cells differed significantly among the 3 groups. An increase of 10 cerebrospinal fluid cells corresponds to a 12% elevation of the odds ratio for meningitis being meningococcal, whereas logistic regression analysis did not show any other significant variable among those of laboratory findings. The result of the polymerase chain reaction for enterovirus was negative in all samples.

Conclusion: Clinical characteristics should contribute to the physician's decision to perform a lumbar puncture for the diagnosis of meningitis.

(C) 2010 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

