

***H.influenzae* sukeltas meningitas ir prolaktinoma: klinikinis atvejis**

**Daiva Radzišauskienė, Augustė Jelinskaitė,
Arvydas Ambrozaitis**

**VULSK Infekcinių ligų ir tuberkuliozės ligoninės
Infekcinių ligų centras**

2014 m. birželio 6 d. Palanga

LIGOS ANAMNEZĖ

- Pacientas G. K. 28 metų, vyras
- Gydytas VULSK ILTL 2014 m. sausio- vasario mėn., viso 16 d.
- Susirgo staiga 2014-01-18, pradėjo labai skaudėti galvą, pykinti, bet nekarščiavo
- Išgėrė analgetikų, vėmė 6 kartus
- Visą naktį nemiegojo dėl stipraus galvos skausmo.

Iš gyvenimo anamnezės

- **2008 m. lapkričio mėnesį sirgo nepatiksintu bakteriniu meningitu**

2014-01-19 ILTL skyriuje

- Atvykus į skyrių skundėsi galvos skausmu, kuris išliko net ir suleidus *Diclac* 75mg/3ml ir *Analgin* 50 % 2ml, pykinimu, lūpos ir kairės rankos tirpimu.
- Bendra būklė sunki. T- 37 °C. Vangus.
- Sprandas rigidiškas, Kernigo simptomai teigiami
- AKS 90/60 mmHg, ŠSD 90 k./min.
- Dėl sunkios būklės perkeltas į RITS.

RITS

- Atlikta juosmeninė punkcija.
- Skirtas gydymas:
- Sol. Ceftriaxoni 2gx2 (vietoje penicilino);
- Sol. Dexamethasoni 8mg x 3;
- Sol. Heparini 5000 VVx3;
- Sol. Furosemidi 20 mgx1;
- Sol. Mannitoli 10 %, 250ml x4;
- Sol. Midazolami 5 mgx1;
- Infuzoterapija.

RITS 2014-01-19

- Bendra būklė sunki.
- Sąmonės lygis pagal GKS 12-13 balų (A3, K4, M4-5)
- Pacientas agresyvus, neramus, paskirti benzodiazepinai neveiksmingi, pradėta infuzija tiopentaliu

Tyrimai 2014-01-19

- Likvoro tyrimas:
- Citozė 16 640/3,
- neutrofilų 99 %, eritrocitai: 1-2 nepakitę.
- Baltymas 6,988 g/l, gliukozė < 0,3 mmol/l, TBC plėvelė susidarė, tačiau mikobakterijų nerasta.

Tyrimai 2014-01-19

- WBC $16,32 \times 10^9/l$, Neu 86,4 % ($14,10 \times 10^9/l$), Hb 134 g/l, PLT $165 \times 10^9/l$, ENG 10 mm/val.
- Leukograma: limf. 15 %, monocitai 1 %, segmentuoti - 65% **lazdeliniai - 19 %**.
- Biocheminiai tyrimai: gliukozė - 7,5 mmol/l, CRB - 15,16 mg/l.

2014-01-20 (3 ligos diena)

- Bendra būklė išlieka sunki
- Sąmonės lygis pagal GKS 12 balų (A3, M5, K4)
- Išlieka psichomotorinis sujaudinimas
- Paliėpimų nevykdo
- Dezuorientuotas. Kontakto nėra

Tyrimai 2014-01-20

- WBC 23,69 x 10⁹/l↑, Neu 82,2 % (19,47 x10⁹/l), Hb 131 g/l, PLT 167x 10⁹/l, ENG 22 mm/val.
- Leukograma: neutr. 68 %, limf. 13 %, monocitai 1 %, **lazdeliniai - 17 %**.
- CRB 148,74 mg/l.↑
- Gliukozė: 10 val. - 8,2 mmol/l; 13 val. - 8,4 mmol/l; 18 val. – 7,7 mmol/l; 22 val. – 9,1 mmol/l; 6 val. – 16,9 mmol/l.

Konsultacijos 2014.01.20 – 22.

- Radiologo: plaučių Ro: be infiltracinių pakitimų
- LOR: dgn. Ū.nazofaringitas
- Neurologo: Dgn. Bakterinis meningitas, nepatikslintas. Smegenų edema
- Oftalmologo: intrakranijinės hipertenzijos požymių nėra. Dgn. Abiejų akių viršutinių vokų papilomatozė

RITS 2014-01-21 (4 ligos diena)

- Ligonis sąmoningas, dar mieguistas, vangus, bet pažadinus kontaktiškas, adekvatus
- Skundžiasi galvos skausmu, kuris mažiau ryškus. Pastarųjų 2-jų parų įvykių neprisimena
- Hiperglikemija koreguojama insulinu. Diurezė adekvati diuretikams, osmoterapijai

Tyrimai 2014-01-22 (5 ligos diena)

- WBC $16,21 \times 10^9/l \downarrow$, Neu 79,2 % ($12,84 \times 10^9/l$), Hb 109 g/l, PLT $158 \times 10^9/l$, ENG 36 mm/val
- CRB 59,88 mg/l \downarrow
- 2014-01-22 Likvoro pasėlis: *Haemophilus influenzae B* išaugo
- Jautrumas amoksiklavui, ceftriaksonui, ciprofloksacinui
- Atsparumas ampicilinui, cefuroksimui

Tyrimai 2014-01-23 (6 ligos diena)

- WBC 14,46 x 10⁹/l, Neu 67,5 % (9,76 x10⁹/l), Hb 122 g/l, PLT 167 x 10⁹/l, ENG 21 mm/val.
- CRB 19,11 mg/l. ↓
- Glikozilintas Hb 5,7 % (N < 6 %)

2014-01-24 (7 ligos diena)

- Būklei pagerėjus ligonis perkeltas į II-ji infekcinių ligų skyrių
- Sąmoningas, kontaktiškas, bet vangus
Ryškus bendras silpnumas, mieguistumas.
Nekarščiuoja
- Sprandas laisvas, Kernigo simptomas nežymiai teigiamas
- Openheimo refleksas (+/-).

Tyrimai 2014-02-01 (15 ligos diena)

- WBC $7,35 \times 10^9/l$, Neu 50,5 % ($3,71 \times 10^9/l$), Hb 133 g/l, PLT $247 \times 10^9/l$, ENG 13 mm/val.
- CRB 0,32 mg/l, gliukozė 4,81 mmol/l.

2014-02-03 (17 ligos diena)

- Būklė pagerėjusi. Ligonis skundžiasi tik bendru silpnumu. Nekarščiuoja. Meninginių simptomų nėra. Openheimo refleksas (+/-) abipus.
- Gydytas sol. Ceftriaxonu 2 g x 2 i/v 15 d.
- Pacientas perkeltas į VULSK neurologijos skyrių ištyrimui dėl besikartojančių bakterinių meningitų.
- Rekomenduota atlikti:
 - galvos smegenų MRT
 - kontrolinį likvoro tyrimą

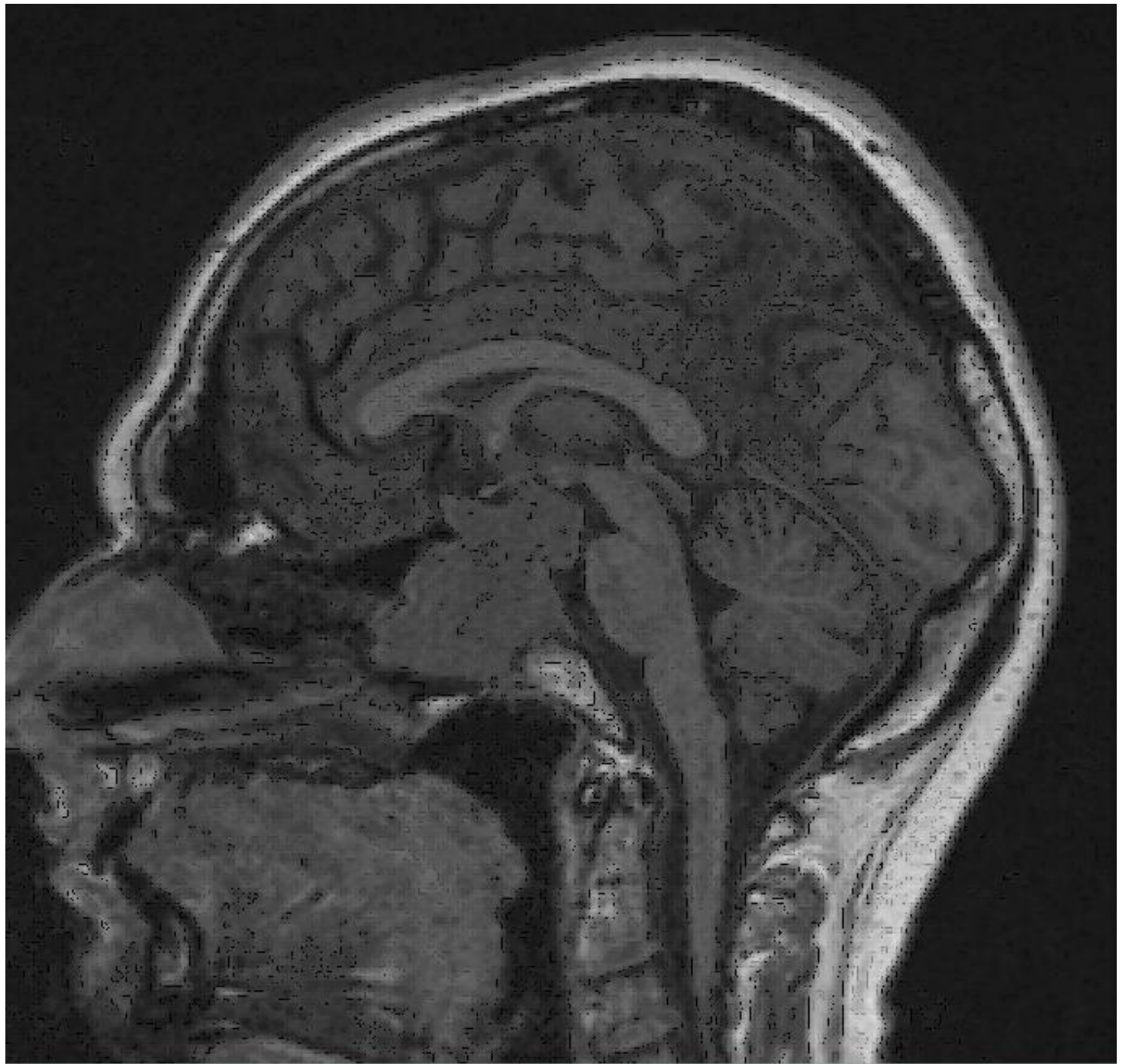
Juosmeninė punkcija 2014--02--03

- LIKVORO TYRIMAS: BESPALVIS, SKAIDRUS, Citozė -bendra (mkl) - 65, limfocitai 88 %, -monocitai (%) - 11, -makrofagai (%) - 1.
- BIOCHEMINIS LIKVORO TYRIMAS: Gliukozė (mmol/l) - 2,03, Baltymas (g/l) - 0,735.

Galvos smegenų MRT -02--04 (18 ligos diena)

- Intraseliariai, supraseliariai, sfenoidaliniame antyje matomos policiklinės netolygiai kaupiančios k/m 47x37x43mm dydžio masės, ryškiai infiltruojančios/pragulėjusios pleištakaulio kūną. Masės gaubia *a. basilaris*, dislokuoja *chiasma opticum* į viršų ir į dešinę, *n. opticus sin* ir *tratus opticus sin*. Po i/v kontrastavimo išryškėjo deformuota, dislokuota į dešinę hipofizės deš. dalis ir infundibulum. Kairioji hipofizės dalis nediferencijuojama/suspausta. Masės kontaktuoja su ACA sin A1. Kontaktuojamų arterijų spindžiai nesusiaurėjo. Masės įaugą į kairįjį kaverninį veninį sinusą.

Išvada: intra/ekstraseliarinis navikas, diferencijuoti nuo hipofizės makroadenomos, sfenoidalinio ančio tumoro. Duomenų už encefalitą šiuo metu nestebima.



NEUROCHIRURGO KONSULTACIJA (02-04)

- **Pagal MRT vaizdą ir anamnezę - galimas chondroidinis tumoras (clivus chordoma, chondrosarkoma), hipofizės adenoma, paranasalinių sinusų navikas ir kt.**
- Šiuo metu reikalinga endokrinologo konsultacija, okulisto konsultacija, galvos smegenų KT.

OFTALMOLOGO KONSULTACIJA (02-05)

- Akių judesiai - n.y., dvejinimosi nestebima. OU -priek. segmentas - be pakitimų, dugne - n.y. Atliktas akipločio tyrimas: OU, abi akys be reikšmingų pakitimų.

ENDOKRINOLOGO KONSULTACIJA (02-05)

- Apžiūrint hipogonadizmo požymiai: būdingas kūno sudėjimas (aukštaūgis), nėra plaukuotumo veide, ginekomastija, aukštas balsas.
- Hipofizės funkcijos įvertinimui atlikti šiuos tyrimus: augimo hormonas (IGF1), prolaktinas, liuteotropinis h.(LH), folikulus stim. hormonas (FSH), testosteronas, TTH, L-tiroksinas (Lt4), AKTH, kortizolis

Tyrimai (02-05)

- AKTH (ng/l) - 19,5, TTH (mU/l) - 1,950, Lt4 (pmol/l) - 13,29, FSH (U/l) - 1,4, LH (U/l) - 0,45↓, PRL Prolaktinas (mU/l) – 376 901,8, ↑ TTE (nmol/l) - 0,56↓

ENDOKRINOLOGO KONSULTACIJA (02-06)

- Rasta ryški hiperprolaktinemija. LH ir testosterono sumažėjęs kiekis rodo hipogonadotropinį hipogonadizmą, kuris gali būti įgimtas (izoliuotas LH deficitas, Kalmano sindromas) arba įgytas dėl galimai ilgai besitęsiančios didelės hiperprolaktinemijos.- Hipofizės nepakankamumo nėra.
Dgn.: Makroprolaktinoma. Hipogonadotropinis hipogonadizmas.
- Pradėti gydymą *Bromocriptinum* 2,5mg nuo 0,5 tab. Po 1,5 mėn. kartoti prolaktino tyrimą ir koreguoti gydymą.

Bromocriptinum

- Bromokriptino vartojama sergant hipofizės prolaktinoma (mikro-adenoma ir makro-adenoma), kai gaminama daug prolaktino. Skiriama prieš chirurginę operaciją siekiant sumažinti naviko apimtį ir palengvinti pašalinimo operaciją, taip pat pooperaciniu laikotarpiu, jei prolaktino koncentracija kraujyje išlieka padidėjusi
- Bromokriptinas veikia dopaminerginius procesus pogumburyje ir hipofizėje, slopina padidėjusį prolaktino susidarymą, šalina vaisingumo ciklą sutrikimus, susijusius su hiperprolaktinemija

GALVOS SMEGENŲ KT (02-05)

- Turkiabalnio - sfenoidalinio sinuso srities tumoras 34*28*45 mm, aiškiai ribotas, pildantis sfenoidalinį sinusą, dalinai suardantis turkiabalnio nugarėlę, dalinai suardytas sfenoidalinio sinuso dugnas, kairėje paspaudžiantis kamieną, kontrastą kaupia nevisiškai homogeniškai.

Paspaustas, deformuotas III skilvelis, šoniniai - simetriški, nepralėsti, subarachnoidiniai tarpai diferencijuoti, nepraplėsti. Frontaliniai, maksiliariniai sinusai oringi, etmoidinės celės oringos.

- **Išvada: Turkiabalnio srities tumoras plintantis į sfenoidalinį antrį, retroseliariai, spaudžiantis III skilvelį, nedaug kamieną kairėje; turkiabalnio nugarėlės, sfenoidalinio ančio dugno destrukcija (padidėja bakterinės neuroinfekcijos rizika)**



Būklė išrašant 2014-02-05

- Galutinė diagnozė: Prolaktinoma. *H. influenzae* sukeltas meningitas
- Objektyviai - be židininės neurologinės simptomatikos
- Po 1,5 mėn: endokrinologo apžiūra ir neurochirurgo k-ja dėl operacinio gydymo
- 2014-03-06 Endokrinologo apžiūra (prolaktinas 9022,22 mU/l ↓)

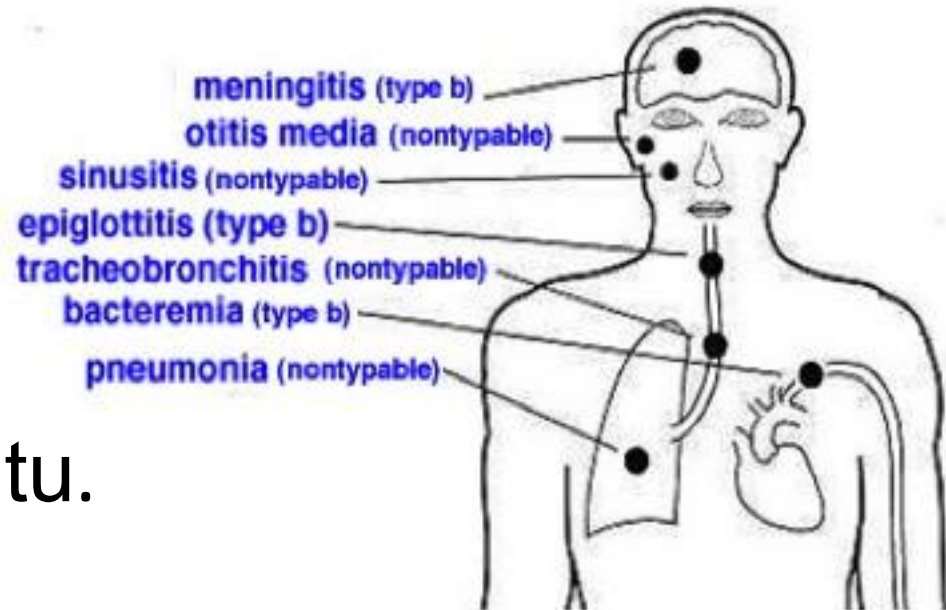
Haemophilus influenzae

- *H. influenzae* yra G-, nejudrios, sporų nesudarančios, trumpos, apvaliais galais lazdelės.
- Dažniausiai kolonizuoja žmogaus kvėpavimo takus.
- Dvi padermės – turinčios kapsulę ir neturinčios
- Kapsulę turinčios padermės skirstomos į 6 tipus (a-f), svarbiausias - b.
- 95 % invazinių infekcijų sukelia *Hib*.



- *Hib* yra viena iš 3 dažniausių bakterinio meningito sukėlėjų suaugusiems.
- 46 - 60% visų su *Hib* susijusių ligų pasireiškia kaip meningitas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ar vidurinės ausies uždegimas, būna prieš susergant *H. influenzae* meningitu.

Haemophilus influenzae infections



- *H. influenzae* infekcija dažniau sergama esant C2 ir C3 komplemento deficitui, po splenektomijos, sergant pjautuvine anemija, esant imunodeficitui (navikas, ŽIV, lėtinė plaučių ar inkstų liga, imunosupresija dėl organų persodinimo)
- *Hib* sukeltas meningitas būna gana retai per pirmuosius 2 gyvenimo mėnesius, nes vaikus apsaugo pasyviai iš motinos gauti antikūnai

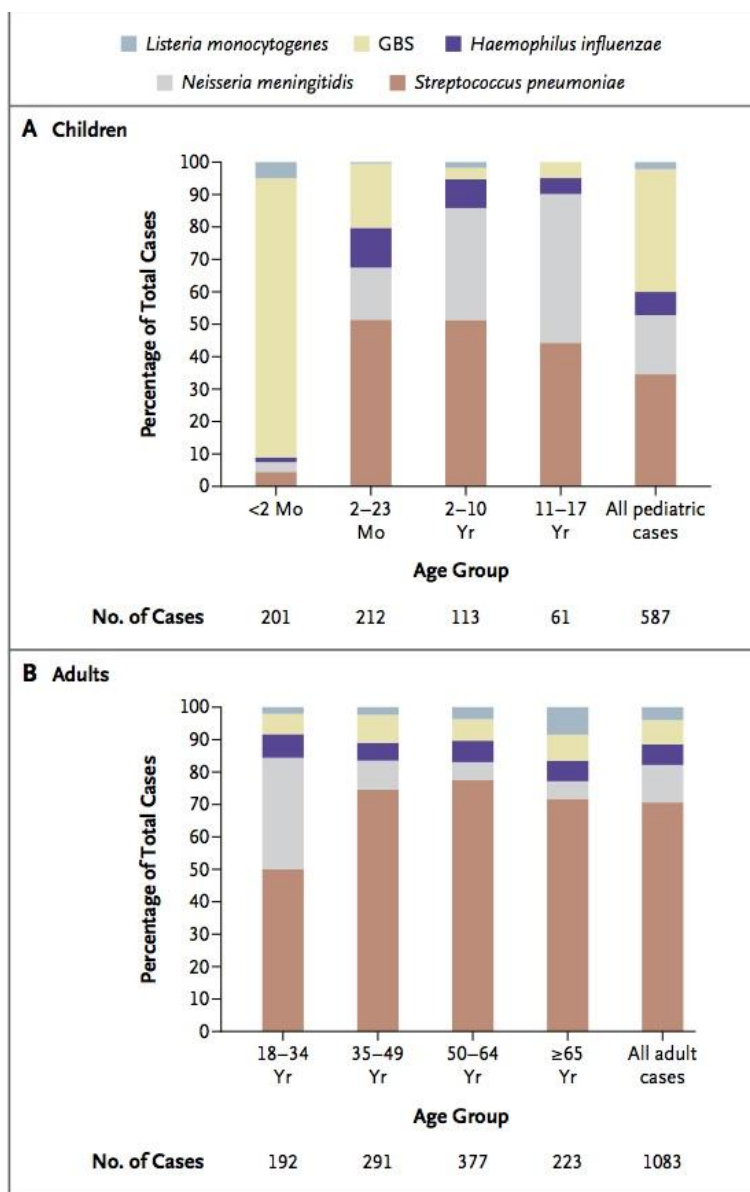


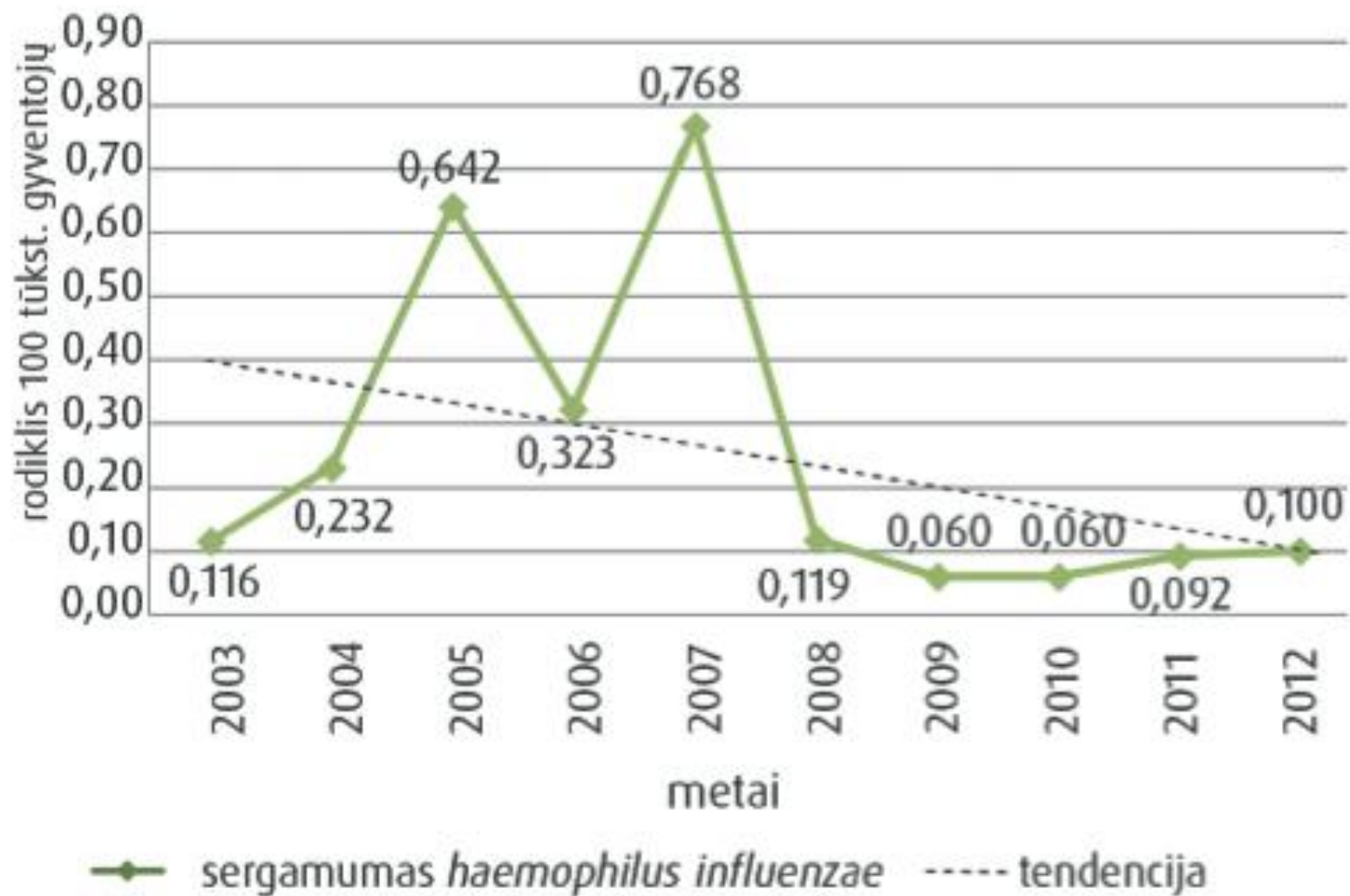
Figure 1. Proportions of the 1670 Cases of Bacterial Meningitis Reported in 2003–2007 Caused by Each Pathogen, According to Age Group.

Panel A shows data for children, and Panel B shows data for adults. Overall, *Streptococcus pneumoniae* was the predominant cause of bacterial meningitis (accounting for 58.0% of cases), followed by group B streptococcus (GBS) (18.1%), *Neisseria meningitidis* (13.9%), *Haemophilus influenzae* (6.7%), and *Listeria monocytogenes* (3.4%).

H. influenzae infekcija Lietuvoje

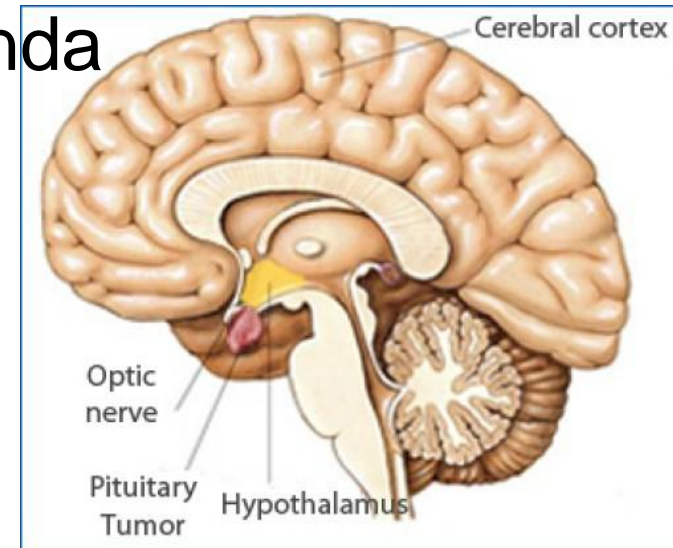
- Lietuvoje visuotinė vaikų vakcinacija nuo *Hib* infekcijos pradėta 2004 m.
- 2012 m. išauginti 3 *H. influenzae* B tipo mikrobai iš kraujo (1) ir likvoro (2).
- 2011 m. registruoti 3 *H. influenzae* infekcijos atvejai
- 2010 m. nustatytos 2 *H. influenzae* infekcijos
- Nuo 2002 m. iki 2011 m. sergamumas *H. influenzae* nežymiai mažėjo, tačiau šis mažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$).

34 pav. Daugiametė sergamumo *Haemophilus influenzae* infekcija dinamika 2003 – 2012 m.



Prolaktinoma

- Tipiški makroadenomos požymiai yra regos sutrikimas, hipogonadizmas ir retai - intrakranijinės hipertenzijos požymiai
- Meningitas yra neįprastas pirmasis klinikinis invazinės hipofizės adenomos pasireiškimas
- Meningitas pacientui su invazinės hipofizės makroadenoma atsiranda pratekant smegenų skysčiui per pažeistą kaukolės kaulą, į pleištinį sinusą gali patekti nosiaryklės mikroorganizmai



- Ūminis bakterinis meningitas labai retas, jei nėra likvorėjos sergant negydyta hipofizės makroadenoma
- Alžyre 1992-2012m. stebėti 82 vyrai sergantys makroprolaktinoma, 4 iš jų liga komplikavosi bakteriniu meningitu (4,87%)*iš jų trims prolaktinomos simptomai išryškėjo po meningitų, vienas pacientas susirgo meningitu po makro-prolaktinomos gydymo bromokriptinu
- Dažniausias meningito sukėlėjas - *S. pneumoniae*

*Chentli, et al. *Indian J Endocrinology Metabolism* 2013 vol.17 Suppl. 1. S117-S121
Wood, et al. *JR Soc Med* 2002;95:501-502

Išvados ir rekomendacijos

- Esant besikartojantiems bakteriniams meningitams (BM), būtina atlikti neurovizualinius tyrimus (KT, MRT), net jei ir nėra klinikinių indikacijų (židininės simptomatikos, intrakranijinės hipertenzijos, kt.)
- Recidyvuojantys BM – indikacija skiepijimui prieš *S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis*
- Galimi ir regos sutrikimai - prolaktinoma dažnai spaudžia *n.opticus*, pradėjus gydymą - navikas traukiasi, irgi galimi regėjimo sutrikimai

Ačiū už dēmesj !

