



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

“ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)”

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΙΟΓΕΝΕΙΣ
ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΕΣ**

ΠΑΝΤΑΖΗ ΕΥΑΝΘΙΑ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ηρακλής Σακκάς, Λέκτορας Μικροβιολογίας

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
“ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)”
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΙΟΓΕΝΕΙΣ
ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΕΣ**

ΠΑΝΤΑΖΗ ΕΥΑΝΘΙΑ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ηρακλής Σακκάς, Λέκτορας Μικροβιολογίας

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

<<Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει υποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν.5343/32 αρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)>>

**ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΙΟΓΕΝΕΙΣ
ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΕΣ**

ΠΑΝΤΑΖΗ ΕΥΑΝΘΙΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ: 23/02/2017

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΗΡΑΚΛΗΣ ΣΑΚΚΑΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΛΕΒΕΙΔΙΩΤΟΥ- ΣΤΕΦΑΝΟΥ ΣΤΑΜΑΤΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΓΚΑΡΤΖΟΝΙΚΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Στους γονείς μου

Στη κόρη μου Μελίνα

και

τον γιο μου Παύλο

Πρόλογος

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί μία σοβαρή νοσολογική οντότητα που χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης εξαιτίας των νευρολογικών επιπλοκών της και της υψηλής θνητότητάς της. Πρόκειται για μεταδοτική ασθένεια, προκαλούμενη από βακτήρια, ιούς και μύκητες, η οποία αφορά στους ιστούς που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Τις τελευταίες δεκαετίες η εισαγωγή νέων διαγνωστικών μεθόδων, αλλά και εμβολίων, έχει αλλάξει δραστικά την επιδημιολογία της, κρίνοντας επιτακτική την επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου, την έγκαιρη διάγνωση των πρωτογενών κρουσμάτων και την προστασία της υπόλοιπης πληθυσμιακής ομάδας.

Στην παρούσα εργασία γίνεται αναφορά στην αιτιολογία, κλινική εικόνα, διάγνωση, θεραπεία και πρόληψη της νόσου, καθώς και στα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στη χώρα μας.

Περιεχόμενα

1.Εισαγωγή	5
1.1 Ιστορικά στοιχεία	5
1.2.Τα πρώτα εμβόλια και αντιβιοτικά	6
1.3.Άλλες εξελίξεις στην πρόληψη και θεραπεία της μηνιγγίτιδας	7
2.Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	9
2.1 Αιτιολογία	9
2.2.Παραμηνιγγικές λοιμώξεις	10
3.Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα	12
3.1 Ιστορία των εμβολίων	12
3.2 Επιδημιολογία	15
3.3 Προδιαθεσικοί παράγοντες και αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας	16
3.4 Παθογένεια	16
3.5 Κλινική εικόνα	19
3.6 Εργαστηριακή διερεύνηση	21
3.6.1 Ευρήματα από την εξέταση του ΕΝΥ	22
3.6.2 Απεικονιστικός έλεγχος	27
3.7 Θεραπευτική προσέγγιση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας	27
3.7.1 Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με μικροβιακή μηνιγγίτιδα	29
3.8 Πρόληψη	29
4.Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα στην παιδική ηλικία	29
4.1 Παθογένεση	30
4.2.Κλινική Εικόνα	31
4.3.Θεραπεία	32
5.Ιογενής Μηνιγγίτιδα	34
5.1 Αίτια Ιογενούς Μηνιγγίτιδας	34
5.2 Επιδημιολογία	35
5.3 Κλινική εικόνα- Πρόγνωση	36
5.4 Διάγνωση	37
5.4.1 Εξέταση ΕΝΥ	39
5.4.2 Αναζήτηση του αιτιολογικού παράγοντα	40
5.4.3 Ορολογικές Εξετάσεις	41
5.5 Θεραπεία	42
5.6 Στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου	42

6.Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα	43
6.1 Δηλωθέντα κρούσματα μηνιγγίτιδας σύμφωνα με το Ε.Κ.Α.Μ.	45
6.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία για το έτος 2015 – Επιβεβαιωμένα κρούσματα ανά μικροοργανισμό	45
6.1.2 Διαχρονική πορεία δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγίτιδας	46
6.1.3 Εποχιακή κατανομή	47
6.1.4 Θνητότητα	48
6.1.5 Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και επίπτωση ανά ηλικία	50
6.1.6 Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και επίπτωση ανά μήνα	52
6.1.7 Κατάταξη των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου	54
6.1.8 Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας και διαχρονική επίπτωση ανά ηλικία	55
7.Συμπεράσματα	57
8.Βιβλιογραφία	59

1.Εισαγωγή

Η Μηνιγγίτιδα είναι μία από τις κυριότερες λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που αφορά στη φλεγμονή των μηνίγγων και του υπαραχνοειδή χώρου του εγκεφάλου, ο οποίος περιλαμβάνεται μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μηνίγγας και περικλείει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Οφείλεται κυρίως σε αιματογενή διασπορά μικροβίων, προκαλούμενη από βακτήρια, ιούς, μύκητες και παράσιτα, ενώ λιγότερο συχνά μεταδίδεται κατά συνέχεια ιστού από παρακείμενη εστία λοίμωξης και μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση του κρανίου. Χαρακτηρίζεται από νευρολογική σημειολογία και συμπτωματολογία που περιλαμβάνει κεφαλαλγία, φωτοφοβία, πυρετό, εμέτους, εξάνθημα, αυχενική δυσκαμψία.

Η διάγνωση και θεραπεία διαφέρει ανάλογα με την αιτιολογία της νόσου, βάσει της οποίας διακρίνονται οι δύο κύριες μορφές μηνιγγίτιδας: Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα και το σύνδρομο της άσηπτης μηνιγγίτιδας. Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα κυρίως από πνευμονιόκοκκο, μηνιγγιτιδόκοκκο ή αιμόφιλο, είναι επείγουσα κατάσταση που ευθύνεται για σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές στο ένα τρίτο των ασθενών που επιβιώνουν, ενώ το σύνδρομο της άσηπτης μηνιγγίτιδας προκαλείται κυρίως από ιούς, αλλά και από μη λοιμογόνα αίτια όπως νεοπλάσματα και φάρμακα (Μαρμαράς και συν, 2015).

1.1 Ιστορικά στοιχεία

Η μηνιγγίτιδα περιγράφεται σε αρχαία κείμενα, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το έργο του Ιπποκράτη. Το 1768 στο Εδιμβούργο, ο Σκωτσέζος γιατρός Sir Robert Whytt αναφέρει για πρώτη φορά τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα ως αίτιο θανάτου σε ασθενή, ενώ η πρώτη επιδημική εμφάνιση της νόσου καταγράφεται για πρώτη φορά στη Γενεύη το 1805 από τους Gaspard Vieusseux και Andre Matthey και παράλληλα στη Μασαχουσέτη από την Elisa North. Αρκετές άλλες επιδημίες στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες ακολουθούν λίγο αργότερα (Tyler 2010, Breathnach, 2014).

Στην Αφρική το πρώτο κρούσμα εμφανίζεται το 1840, ενώ επιδημίες από τη συγκεκριμένη ήπειρο έγιναν πολύ πιο συχνές στον 20ο αιώνα. Η πρώτη πιο σημαντική αναφέρθηκε στη Νιγηρία και τη Γκάνα την περίοδο 1905-1908. Στις πρώτες αναφορές, μεγάλος αριθμός ανθρώπων έχασαν τη ζωή τους από τη νόσο.

Τα πρώτα στοιχεία που συνδέονται με τη βακτηριακή αιτιολογία της μηνιγγίτιδας καταγράφηκαν από τον Αυστριακό μικροβιολόγο Anton Weichselbaum που περιέγραψε το μηνιγγιτιδόκοκκο το 1887 (Cartwright, 2001).

Το 1891 ο Heinrich Quincke εφάρμοσε για πρώτη φορά τη λήψη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) με οσφουνοωτιαία παρακέντηση, δίνοντας τη δυνατότητα για την απομόνωση αρκετών παθογόνων στα τέλη του 19ου αιώνα, συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* και *Haemophilus influenzae* (Tyler, 2010).

Μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα, είχαν περιγραφεί τα κλασσικά συμπτώματα της νόσου από τον Ρώσο γιατρό Vladimir Kernig (1884) και από τον Πολωνό γιατρό Jozef Brudzinski (1899), τα ονόματα των οποίων χαρακτήρισαν τα αντίστοιχα σημεία «Kernig» και «Brudzinski» το 1882 και 1909 αντίστοιχα. Οι Armstrong και Lilly, το 1934, απομόνωσαν ιό από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών, ενώ κατά το δεύτερο ήμισυ του 20ου αιώνα οι ιοί της γρίπης Α και Β και οι αδενοϊοί συνδέθηκαν με τη μηνιγγίτιδα. Το 1968, ο A. Smorodintsev απέδειξε ότι υπάρχουν περισσότεροι από 200 διαφορετικοί ιοί και ορότυποί τους, που μπορεί να προκαλέσουν μηνιγγικές λοιμώξεις (TCPP, 2010, Atkinson et al, 2016, Dorsett & Liang, 2016).

1.2. Τα πρώτα εμβόλια και αντιβιοτικά

Το 1906, ερευνητές παρατήρησαν ότι τα άλογα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου. Η θεωρία αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε περαιτέρω από τον Αμερικανό επιστήμονα Simon Flexner (1863-1946) μειώνοντας αισθητά τη θνησιμότητα από τη μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο.

Η πρώτη επιτυχημένη θεραπεία της μηνιγγίτιδας ξεκίνησε με την εισαγωγή της θεραπείας αντιορού για τη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα από τον Georg

Jochmann (1874-1915) στη Γερμανία και το Simon Flexner στην Αμερική (Tyler, 2010).

Η αντιβιοτική θεραπεία άρχισε τον 20ο αιώνα, με τη χρήση των σουλφοναμίδων από τον Francois Schwentker και της πενικιλίνης από τον Chester Keefer. Το 1944, η πενικιλίνη για πρώτη φορά θεωρείται αποτελεσματική για τη μηνιγγίτιδα. Στα τέλη του 20ου αιώνα, η εισαγωγή του εμβολίου του αιμόφιλο οδήγησε σε μείωση της μηνιγγίτιδας από αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου b (Tyler, 2010).

1.3. Άλλες εξελίξεις στην πρόληψη και θεραπεία της μηνιγγίτιδας

Το 2000, μια συμβουλευτική επιτροπή για τις ανοσοποιητικές πρακτικές (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), τομέας του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), συνιστά στα κολέγια και πανεπιστήμια να ενημερώνουν όλους τους σπουδαστές και τους γονείς τους σχετικά με τον κίνδυνο της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και τη διαθεσιμότητα του εμβολίου (Bilukha & Rosenstein, 2005).

Το 2002, τα στοιχεία έδειξαν ότι η θεραπεία με στεροειδή μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Αυτό έφερε επανάσταση στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας και στη βελτίωση της μακροπρόθεσμης έκβασης της κατάστασης.

Μεταξύ του 2005 και του 2010 ο Food and Drug Administration (FDA) αδειοδότησε επιπλέον εμβόλια της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου για την προστασία από 4 ορότυπους (A, C, Y και W-135). Το 2007 η ACIP συνιστά εμβολιασμό ρουτίνας για παιδιά προεφηβικής ηλικίας κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στο 11^ο και 12^ο έτος της ηλικίας τους (CDC, 2006, Harrison et al, 2010).

Το τελευταίο εμβόλιο που ανακαλύφθηκε πρόσφατα είναι το Bexsero και αφορά το μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας B. Ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση ατόμων ηλικίας από 2 μηνών και άνω έναντι της διηθητικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου που προκαλείται από το συγκεκριμένο ορότυπο (CDC, 2015).

Στην Ελλάδα γίνονται τα εξής εμβόλια:

Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2015*

Εμβόλιο ▽	Ηλικία ▶	Γέννηση	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	19-23 μηνών	2-3 ετών	4-6 ετών	7-10 ετών	11-12 ετών	13-15 ετών	16-18 ετών
Ηπατίτιδας Β (γέννηση) (HepB) ¹		HepB	HepB	HepB	HepB 3 ή 4 δόσεις				HepB							
HepB όταν δεν γίνει στη γέννηση ¹			HepB	HepB	HepB 3 δόσεις				HepB							
Διφθερίτιδας, Τετάνου, ακυταρικό Κοκκύτη (DTaP <7 ετών, Tdap ≥ 7 ετών) ²			DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	Tdap-IPV	Tdap-IPV	Tdap-IPV	Tdap-IPV	Tdap-IPV
Αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b (Hib) ³			Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib			Hib				
Πολιομειλίτιδας αδρανοποιημένο (IPV) ⁴			IPV	IPV	IPV				IPV	IPV	IPV					
Πνευμονόκοκκου συζευγμένο (PCV13) ⁵			PCV13	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13			PCV13					
Πνευμονόκοκκου πολυσακχ/κό (PPSV23) ⁵											PPSV23					
Μηνιγγιτιδόκοκκου συζευγμένο (MCC, MCV4) ⁶						MCC 1 δόση	MCC 1 δόση				MCV4 1 δόση	MCV4 1 δόση				
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) ⁷						MMR 1 ^η δόση	MMR		MMR	MMR	MMR	MMR				
Ανεμευλογιάς (VAR) ⁸						VAR 1 ^η δόση	VAR		VAR	VAR	VAR					
Ηπατίτιδας Α (HepA) ⁹						HepA 2 δόσεις			HepA							
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ¹⁰													HPV 2 δόσεις	HPV 3 δόσεις		
Φυματίωσης (BCG) ¹¹		BCG				Mantoux					BCG	BCG				
Γρίπης ¹²						Ετησίως σε ομάδες υψηλού κινδύνου										
Ρότα ιού (RV) ¹³			RV1 ή RV5	RV1 ή RV5	RV5											

* Τα πολυδύναμα εμβόλια πρέπει να προτιμώνται των ολιγοδυνάμων. Το εμβόλιο κάτω από τη διακεκομμένη γραμμή συνιστάται, αλλά συνταγογραφείται με συμμετοχή

- Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας
- Συστήνονται σε άτομα που καθυστέρησαν να εμβολιαστούν
- Συστήνονται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλέπε: ομάδες αυξημένου κινδύνου)
- Δεν συστήνονται

Πίνακας 1: «Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών & Εφήβων 2015»

2. Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Οι λοιμώξεις του ΚΝΣ μπορούν να προσβάλλουν τον εγκέφαλο, τις μήνιγγες, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τους περιβάλλοντες ιστούς και τα οστά του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης, καθώς και τους χώρους ανάμεσα στις δομές αυτές. Σε αυτές περιλαμβάνονται η μηνιγγίτιδα, η εγκεφαλίτιδα, το επισκληρίδιο και εγκεφαλικό απόστημα, το υποσκληρίδιο εμπύημα. Αιτιολογικά αποδίδονται σε βακτήρια, ιούς, μύκητες ή και παράσιτα. Οι λοιμώξεις μερικές φορές μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανοιχτού τραυματισμού, επέκτασης της λοίμωξης από γειτονικούς ιστούς (ωτίτιδες, φλεγμονές των δοντιών κλπ), ή και μετεγχειρητική επιπλοκή. Η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία μπορεί να σώσει τη ζωή του ασθενούς και να αποτρέψει την εγκατάσταση μιας βαριάς νευρολογικής συνδρομής.

2.1 Αιτιολογία

Το φάσμα των ιών που ενέχονται σε λοιμώξεις του ΚΝΣ, όπως η μηνιγγίτιδα, η εγκεφαλίτιδα και η μεταλοιμώδης εγκεφαλομυελίτιδα, περιλαμβάνει τους ιούς Coxsackie, Echo, αδενοϊούς, HSV-1 και HSV-2, VZV, Epstein-Barr (EBV), κυτταρομεγαλιό (CMV), HHV-6, HIV, παρωτίτιδας, λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας, αρμποϊούς, λύσσας, ευλογιάς, ιλαράς, ερυθράς, γρίπης. Η κλινική εικόνα ποικίλει και περιλαμβάνει πυρετό, κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, διαταραχές συνείδησης, εστιακή νευρολογική σημειολογία, μυική αδυναμία, αύξηση των τενόντιων αντανακλαστικών, στη δε μεταλοιμώδη εγκεφαλομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από πιο αιφνίδια έναρξη. Για τη διάγνωση απαιτούνται οσφυονωτιαία παρακέντηση, μικροβιολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις (αξονική/μαγνητική τομογραφία) (Shih & Koeller, 2015).

Στις βακτηριακές λοιμώξεις περιλαμβάνονται οι μηνιγγίτιδες που είναι οι συχνότερες λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσβάλλουν βρέφη, παιδιά και ενήλικες. Τα βακτήρια που ευθύνονται συνήθως είναι ο πνευμονιόκοκκος, ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ο αιμόφιλος, στρεπτόκοκκοι, η λιστέρια, το κολοβακτηρίδιο, τα μυκοβακτηρίδια, ενώ χαρακτηριστικά παραδείγματα σπανιότερων βακτηριακών λοιμώξεων με συμμετοχή του ΚΝΣ αποτελούν οι ρικετσιώσεις, η σύφιλη, η λεπτοσπείρωση και η βρουκέλλωση (Parikh et al, 2012).

Συχνότερες παρασιτικές λοιμώξεις με συμμετοχή του ΚΝΣ αποτέλεσαν για δεκαετίες η εχινοκοκκίαση και η κυστικέρκωση, δεδομένης της φτωχής ατομικής υγιεινής και της πλημμελούς διαχείρισης των τροφίμων. Σήμερα παρατηρούνται ακόμη, αν και σε μικρότερη κλίμακα. Μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση κύστεων στον εγκέφαλο. Άλλες παρασιτικές λοιμώξεις με συμμετοχή του ΚΝΣ αποτελούν η τοξοπλάσμωση, η τριχίνωση, η τρυπανοσωμίαση, η ελονοσία και η αμοιβάδωση (*Naegleria fowleri* και *Acanthamoeba* spp). Η διάγνωση επιτυγχάνεται με ορολογικές, απεικονιστικές και μοριακές τεχνικές. Τέλος, μύκητες όπως η *Candida albicans*, ο ασπέργιλλος και ο κρυπτόκοκκος μπορεί να ευθύνονται για λοιμώξεις του ΚΝΣ ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ενώ σπανιότερα η κοκκιδιοειδομυκητίαση, η ιστοπλάσμωση και η βλαστομυκητίαση αποτελούν επίσης λοιμώξεις με πιθανή συμμετοχή του ΚΝΣ (Shih & Koeller, 2015).

2.2. Παραμηνιγγικές λοιμώξεις

Το επισκληρίδιο απόστημα του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από συλλογή πύου μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και των οστών του κρανίου, συνοδευόμενη συχνά από οστεομυελίτιδα. Η λοίμωξη μπορεί να είναι αποτέλεσμα παραρρινοκολπίτιδας, μέσης πυώδους ωτίτιδας και μαστοειδίτιδας. Συχνότερα απομονώνονται στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι και εντεροβακτηριοειδή, ενώ η λοίμωξη μπορεί να σχετίζεται με υποσκληρίδιο εμπύημα (Honda & Warren, 2009).

Σε αυτή την πυώδη συλλογή, η φλεγμονή βρίσκεται μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και του εγκεφάλου, συνεπώς ο εγκέφαλος είναι πολύ πιο ευάλωτος στο λοιμώδη παράγοντα. Το αίτιο είναι συνήθως μια παραμελημένη φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων, ένα κάταγμα κρανίου, μετεγχειρητική λοίμωξη, μηνιγγίτιδα, πλευροπνευμονικές λοιμώξεις και άλλα. Οι αναερόβιοι και προαιρετικά αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι, τα *Bacteroides*, τα *Fusobacterium*, τα προπιονοβακτηρίδια και οι σταφυλόκοκκοι είναι τα συνηθέστερα λοιμογόνα αίτια. Το εγκεφαλικό οίδημα που δημιουργείται είναι μια κατάσταση που απειλεί άμεσα τη ζωή του ασθενούς, απαιτώντας έγκαιρη χειρουργική επέμβαση. Το εγκεφαλικό απόστημα αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα που μπορεί να προκληθεί μετά από λοιμώξεις των παραρρινίων κόλπων, κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή μεταφορά μικροβίων μέσω του αίματος. Το φάσμα των αεροβίων ή αναεροβίων μικροβίων που απομονώνονται εξαρτάται από τους προδιαθεσικούς παράγοντες και περιλαμβάνει πρασινίζοντες και β-αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους, σταφυλοκόκκους, εντεροβακτηριοειδή,

ψευδομονάδες, αιμόφιλους, νοκάρδιες, *Fusobacterium*, *Bacteroides* κ.ά. Η διάγνωση γίνεται με αξονική τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού. Μερικές φορές αυτές οι βλάβες μοιάζουν με όγκο εγκεφάλου και η πρώτη επεμβατική προσέγγιση είναι η βιοψία της βλάβης. Αν το μέγεθος και η θέση τους πιέζουν τον εγκέφαλο απαιτείται χειρουργική αφαίρεση όλης της βλάβης και πάντοτε ο ασθενής λαμβάνει ισχυρή αντιβιοτική αγωγή για 6 βδομάδες. Απαιτούνται επαναληπτικές αξονικές τομογραφίες για επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Sagher & Leveque, 2004, King, 2010).

Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή σε ασθενείς που έχουν υποστεί επέμβαση στην σπονδυλική στήλη, επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση μπορεί να δημιουργηθεί επισκληρίδιο απόστημα του νωτιαίου μυελού. Ο *S. aureus*, οι στρεπτόκοκκοι και αερόβια Gram αρνητικά βακτηρίδια ευθύνονται κυρίως για τα αποστήματα αυτά. Η πίεση του νωτιαίου μυελού προκαλεί χαρακτηριστική νευρολογική συμπτωματολογία και πρέπει να γίνει άμεση χειρουργική αποσυμπίεση για να διασωθεί η λειτουργικότητα του νωτιαίου μυελού. Η διάγνωση γίνεται με μαγνητική τομογραφία, ενώ απαιτείται και μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών (Sagher & Leveque, 2004, King, 2010).

3.Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα αποτελεί μια σοβαρή νοσολογική οντότητα με υψηλή θνησιμότητα και αυξημένη επίπτωση νευρολογικών επιπλοκών που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση και θεραπεία. Είναι μία πολύ σοβαρή λοίμωξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που οφείλεται σε φλεγμονή των μηνίγγων και απαιτεί πολύ γρήγορη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση (Tunkel & Scheld, 2005). Η επιδημιολογία της μικροβιακής μηνιγγίτιδας αλλάζει τα τελευταία χρόνια.

Μετά την εισαγωγή του συζευγμένου εμβολίου κατά του *H. influenzae* τύπου b το 1990, παρατηρήθηκε μείωση των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας από το μικροοργανισμό αυτό κατά 94%, ενώ στο σύνολο η επίπτωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας στις ΗΠΑ μειώθηκε κατά 55%. Συγκεκριμένα, στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ ενός μηνός και πέντε ετών η επίπτωση της νόσου μειώθηκε κατά 87% το 1995, οδηγώντας σε μετατόπιση της μέσης ηλικίας των ασθενών με μικροβιακή μηνιγγίτιδα προς τις μεγαλύτερες ηλικίες. Έτσι, η μέση ηλικία των ασθενών αυξήθηκε από 15 μηνών το 1986, σε 25 ετών το 1995, για να φτάσει σήμερα την ηλικία των 39 ετών (Dery & Hasbun, 2007). Συμπερασματικά, στις ΗΠΑ η μικροβιακή μηνιγγίτιδα αποτελεί κατά κύριο λόγο νόσο των ενηλίκων και το κυριότερο αίτιο είναι ο *S. pneumoniae*.

3.1 Ιστορία των εμβολίων

Λόγω της σημαντικής επίδρασης της χρήσης των εμβολίων στην επιδημιολογία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, κρίνεται απαραίτητη μια ιστορική αναδρομή στην ανακάλυψη και χρησιμοποίησή τους.

N. meningitidis

- 1969-1971: εισαγωγή των πρώτων πολυσακχαριδικών εμβολίων (μονοδύναμο C και διδύναμο A και C) τα οποία προκάλεσαν σημαντική μείωση της νόσου σε νεοσύλλεκτους στρατιώτες.
- 1978: εισαγωγή στις ΗΠΑ του τετραδύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου (A/C/W-135/Y, MPSV4, Menomune Sanofi- Pasteur). Εγκρίθηκε η χρήση του σε όλες τις ηλικιακές ομάδες στις περιπτώσεις όπου συνιστάται ο εμβολιασμός.
- 1999: εισαγωγή στο Ηνωμένο Βασίλειο του C συζευγμένου μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολίου (χρήση σε παιδιά ηλικίας 1-17 ετών).

- 2005: εγκρίθηκε στις ΗΠΑ η χρήση του τετραδύναμου συζευγμένου εμβολίου (MCV4 ή Menactra Sanofi- Pasteur) σε άτομα ηλικίας 11-55 ετών (Stephens, 2007).
- Bexsero: νέο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ομάδας B: Πρόκειται για πολυσακχαριδικό τετραδύναμο (Meningococcal Polysaccharide Tetravalent Vaccine) που περιέχει τέσσερα διαφορετικά συστατικά (ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης NHBA, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη NadA, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης fHbp, κυστίδια εξωτερικής μεμβράνης OMV μετρούμενα ως ποσότητα ολικής πρωτεΐνης που περιέχει PorA P1.4) από την επιφάνεια του βακτηρίου *Neisseria meningitidis* οροομάδας B. Ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση ατόμων ηλικίας από 2 μηνών και άνω έναντι της διηθητικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου που προκαλείται από το συγκεκριμένο ορότυπο.

S. pneumoniae

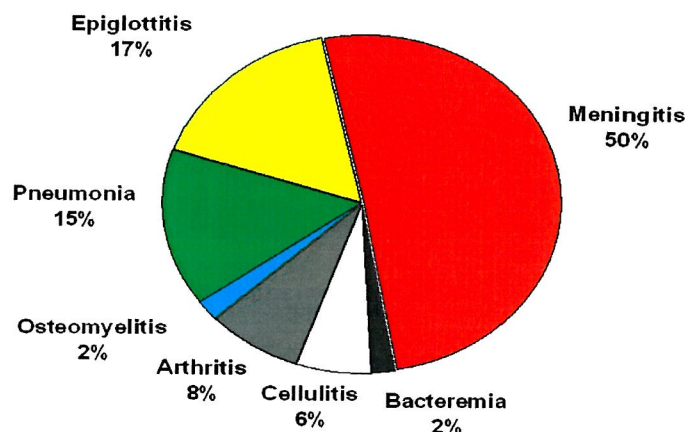
- 1983: εγκρίθηκε στις ΗΠΑ η χρήση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (ορότυποι 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).
- 2000: εισαγωγή του επταδύναμου συζευγμένου εμβολίου έναντι του πνευμονιοκόκκου (PVC7) (ορότυποι 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).

Το PVC7 εφαρμόστηκε στις ΗΠΑ το Φεβρουάριο του 2000 και προκάλεσε σημαντική μείωση διεισδυτικών λοιμώξεων από οροτύπους πνευμονιοκόκκου που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο, σε παιδιά κάτω των 2 ετών, αλλά και σε μικρότερο βαθμό και στους ενήλικες. Επίσης, μείωσε τις διεισδυτικές λοιμώξεις από τα ανθεκτικά στελέχη πνευμονιοκόκκου οροτύπων του εμβολίου, προκαλώντας ωστόσο μία μικρού βαθμού αύξηση των ανθεκτικών στελεχών από οροτύπους που δεν περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο, κυρίως 6A και 19A. Το γεγονός αυτό σήμανε συναγερμό στην παγκόσμια κοινότητα (O'Brien & Santosham, 2004, Antachopoulos et al, 2014).

3.2 Επιδημιολογία

Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο προσβάλλονται περίπου 1.2 εκ. άτομα από βακτηριακή μηνιγγίτιδα εκ των οποίων πεθαίνουν περίπου 135.000 άτομα. Η συνολική επίπτωση της νόσου έχει παρουσιάσει μεγάλη μείωση λόγω εφαρμογής του εμβολίου έναντι του *Haemophilus influenzae* (Hib) στις χώρες που εφαρμόζεται υποχρεωτικός εμβολιασμός (Πίνακας 2). Το εμβόλιο Hib είχε επίσης σαν αποτέλεσμα την αλλαγή στην ηλικιακή κατανομή της βακτηριακής μηνιγγίτιδας με συνέπεια σήμερα οι περισσότερες περιπτώσεις να αφορούν ενήλικες και όχι παιδιά (Stephens et al, 2007).

Haemophilus influenzae* type b Clinical Manifestations



*prevaccination era

Πίνακας 2: Epidemiology and Prevention of Vaccine- Preventable Diseases, National Immunization Program (CDC, 1999)

3.3 Προδιαθεσικοί παράγοντες και αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας

Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν ο αλκοολισμός, η παραρρινοκολπίτιδα, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και η διαφυγή ΕΝΥ, η ανοσοκαταστολή, η μέση πυώδης ωτίτιδα.

Τα συχνότερα βακτηριακά αίτια μηνιγγίτιδας σε ενήλικες είναι οι *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, και *H. influenzae* (Doran & Nizet, 2004) (Πίνακας 3) .

ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ	
<ul style="list-style-type: none">• ΒΡΕΦΗ : 1 - 23 ΜΗΝΩΝ<ul style="list-style-type: none">- <i>S.pneumoniae</i>- <i>N. meningitidis</i>- <i>H. influenzae</i>- <i>Streptococcus group B</i>- <i>E.coli</i>- <i>Listeria</i>	<ul style="list-style-type: none">• ΕΝΗΛΙΚΕΣ >18ΕΤΩΝ<ul style="list-style-type: none">- <i>S. pneumoniae</i> (30-50%)- <i>N. meningitidis</i> (10-35%)- <i>Staphylococcus spp</i> (5-15%)- Gram (-) βακτηρίδια (1-10%)- <i>Streptococcus spp</i> (5%)- <i>Listeria</i> (5%)- <i>H. influenzae</i> (1-3%)
<ul style="list-style-type: none">• ΠΑΙΔΙΑ : 2 -18 ΕΤΩΝ<ul style="list-style-type: none">- <i>N. meningitidis</i> (25-40%)- <i>S. pneumoniae</i> (10-20%)- <i>Streptococcus spp</i> (2-4%)- Gram (-) βακτηρίδια (1-2%)- <i>H. influenzae</i>- <i>Staphylococcus spp</i> (1-2%)- <i>Listeria</i> (1-2%)	<ul style="list-style-type: none">• ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ >60ΕΤΩΝ<ul style="list-style-type: none">- <i>S. pneumoniae</i>- <i>Listeria</i>- Gram (-) βακτηρίδια- <i>N. meningitidis</i>

Πίνακας 3: Συνήθη βακτηριακά αίτια μηνιγγίτιδας ανά ηλικιακή ομάδα

3.4 Παθογένεια

Το πρώτο στάδιο της βακτηριακής μηνιγγίτιδας αποτελεί ο αποικισμός του ρινο-στοματοφάρυγγα από βακτήρια, τα οποία προσκολλώνται και εγκαθίστανται στο επιθήλιο μέσω του πολυσακχαριδικού ελύτρου και των βλεφαρίδων καθώς και με τη βοήθεια των ενζύμων που παράγουν. Η ακεραιότητα του βλεννογόνου του στόματος αποτελεί την πρώτη γραμμή για την άμυνα του οργανισμού και συχνά διαταράσσεται σε ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Τα βακτηριακά στελέχη παράγουν ένζυμα τα οποία διασπών τις IgA1 ανοσοσφαιρίνες, ο ρόλος των οποίων είναι να εμποδίζουν την προσκόλληση των μικροβίων και τη διάβασή τους στο βλεννογόνο του στοματοφάρυγγα. Με τη διάσπαση του επιθηλιακού φραγμού τα μικρόβια περνούν στα υποεπιθηλιακά μικρά αγγεία.

Το δεύτερο βήμα είναι η επιβίωση των βακτηρίων εντός της κυκλοφορίας. Παθογόνα βακτήρια που διαθέτουν έλυτρο (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) μειώνουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και είναι ανθεκτικά στη φαγοκυττάρωση.

Η τρίτη φάση περιλαμβάνει τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από τα μικρόβια και την πρόκληση μηνιγγίτιδας. Τα χοριοειδή πλέγματα αποτελούν την πρώτη θέση φλεγμονής του ΚΝΣ στη μηνιγγίτιδα και από εκεί εξαπλώνονται σε όλο τον υπαραχνοειδή χώρο. Στον υπαραχνοειδή χώρο ο πολλαπλασιασμός τους είναι ανεξέλεγκτος λόγω έλλειψης ανοσοσφαιρινών και φαγοκυττάρων και έτσι εξελίσσεται η διαδικασία της σηπτικής φλεγμονής.

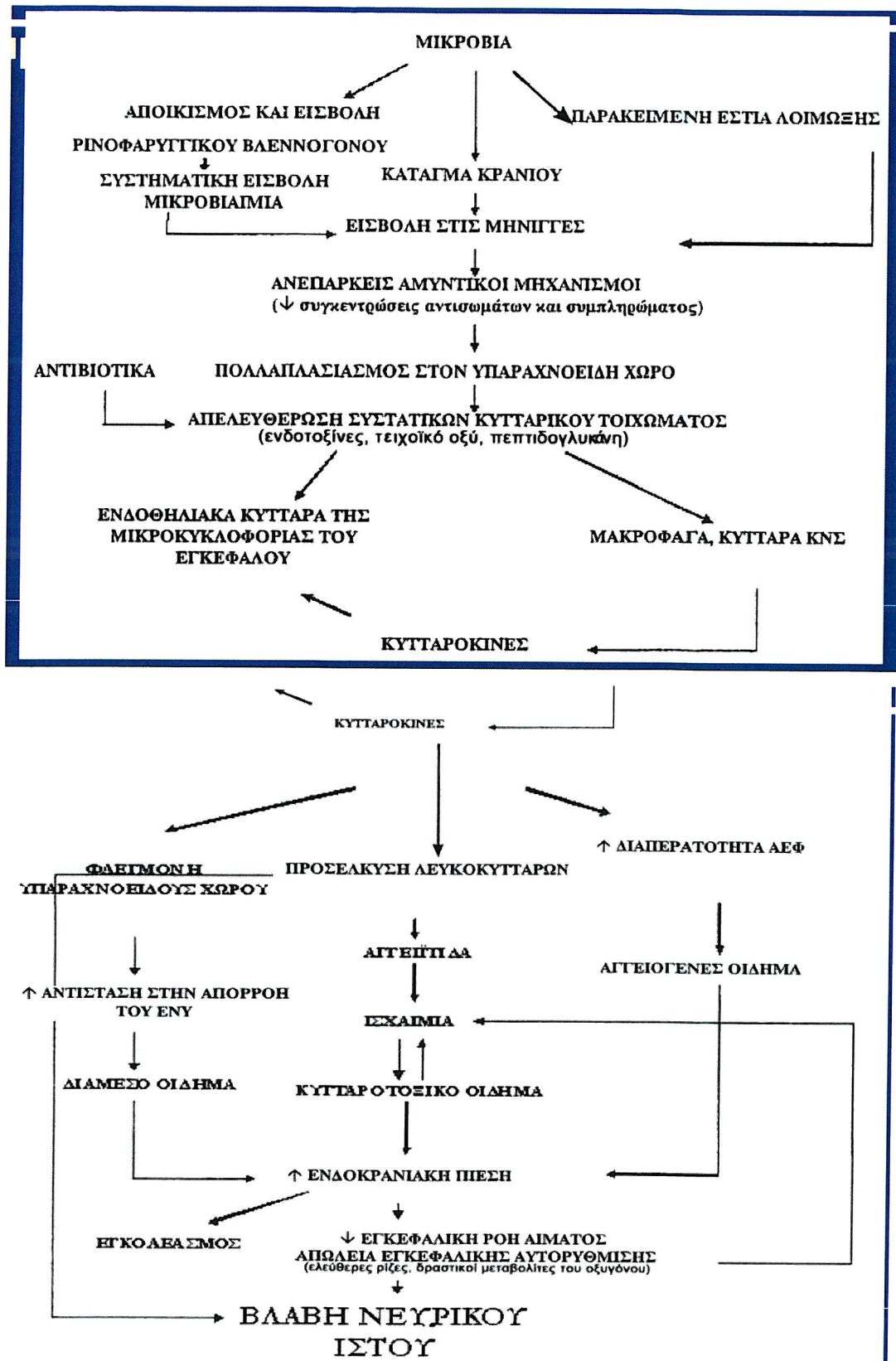
Κατά την εξέλιξη της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, το εγκεφαλικό οίδημα αποτελεί την κύρια αιτία που οδηγεί στην αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Το εγκεφαλικό οίδημα διακρίνεται σε:

α) αγγειογενές, το οποίο οφείλεται στην αυξημένη διαβατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

β) κυτταροτοξικό, το οποίο οφείλεται σε αύξηση του ενδοκυτταρίου ύδατος, λόγω βλάβης της κυτταρικής μεμβράνης και είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας από τη διαδικασία της φλεγμονής και της απευθείας δράσης των διαφόρων ουσιών, οι οποίες εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής.

γ) διάμεσο οίδημα που προκαλείται από την αύξηση του ENY είτε λόγω αυξημένης παραγωγής του είτε λόγω μειωμένης αποχέτευσης.

Άλλες διαταραχές της βακτηριακής μηνιγγίτιδας αφορούν τα αιμοφόρα αγγεία και κυρίως εκείνα που πορεύονται στον υπαραχνοειδή χώρο με αποτέλεσμα την πρόκληση θρομβοφλεβίτιδας που οδηγεί σε εγκεφαλική ισχαιμία (Tunkel & Scheld, 1993) (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Μηχανισμός παθογένεσης βακτηριακής μηνιγγίτιδας

3.5 Κλινική εικόνα

Η διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι εύκολο να γίνει όταν υπάρχει η κλασική τριάδα: «κεφαλαλγία, πυρετός και αυχενική δυσκαμψία». Τα πιο συχνά συμπτώματα και σημεία της μηνιγγίτιδας είναι πυρετός (>38.5), κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, φωτοφοβία, ναυτία, έμετος, λήθαργος και ευερεθιστότητα. Η κεφαλαλγία, ο έμετος και η αυχενική δυσκαμψία είναι οι πιο ευαίσθητοι δείκτες παρουσίας μηνιγγικής φλεγμονής. Η αυχενική δυσκαμψία θεωρείται παθογνωμονικό σημείο της μηνιγγίτιδας και θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Τα σημεία «Kernig» (αδυναμία παθητικής έκτασης της κνήμης όταν ο μηρός έχει καμφθεί προς την κοιλιά) και «Brudzinski» (κατά την κάμψη της κεφαλής παρατηρείται κάμψη του μηρού προς την κοιλιά και της κνήμης προς το μηρό) θεωρούνται επίσης κλασικά σημεία φλεγμονής των μηνίγγων.

Συχνές είναι επίσης οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και οι επιληπτικές κρίσεις. Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 40% των ασθενών με μηνιγγίτιδα, παρουσιάζονται συνήθως τις πρώτες μέρες της νόσου και είναι πιο συχνές σε μηνιγγίτιδα από πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο, από ότι σε μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο. Οι επιληπτικές κρίσεις οφείλονται κυρίως σε ισχαιμία ή έμφρακτο, σε θρόμβωση φλεβωδών κόλπων, σε υπονατριαιμία από απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, σε πυρετό, σε εμπύημα, σε τοξικότητα των αντιβιοτικών (δυσνητικώς επιληπτογόνα αντιβιοτικά) (Nau & Bruck, 2002).

Οι περισσότεροι ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα μπορεί να εμφανίσουν σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης όπως διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, το σημείο «Cushing» (βραδυκαρδία, υπόταση και διαταραχές αναπνοής), μυδρίαση (ετερόπλευρη ή μονόπλευρη), πάρεση ή παράλυση της 6ης εγκεφαλικής συζυγίας, οίδημα θηλών. Η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης είναι η πιο συχνή αιτία διαταραχών του επιπέδου συνείδησης στην πορεία της μικροβιακής μηνιγγίτιδας.

Διαγνωστικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν στα αρχικά στάδια της νόσου, κυρίως όταν τα συμπτώματα περιορίζονται σε κεφαλαλγία και ελαφρά διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Στη διάγνωση είναι δυνατόν να βοηθήσουν διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, χαρακτηριστικές ορισμένων παθογόνων μικροοργανισμών.

Η μηνιγγίτιδα από *Haemophilus influenzae* ομάδος b (Hib) προσβάλλει συνήθως παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 6 ετών και ηλικιωμένα άτομα και τα συμπτώματα της μηνιγγίτιδας εμφανίζονται συνήθως μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή μέση ωτίτιδα (Kim, 2003).

Η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα προσβάλλει συνήθως παιδιά ή νέους ενήλικες και χαρακτηρίζεται από πυρετό, εμέτους, λήθαργο, αυχενική δυσκαμψία και πετεχειώδες εξάνθημα (πετεχειώδες εξάνθημα μπορεί να παρουσιαστεί επίσης σε ιογενή μηνιγγίτιδα, σε πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα, Hib, και ενδοκαρδίτιδα από *S. aureus*).

Το σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen οφείλεται σε μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία και χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εμφάνιση εμπυρέτου, πετεχειώδες εξάνθημα στο δέρμα και τους βλεννογόνους, σηπτικό shock και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Η πιο συχνή αιτία βακτηριακής μηνιγγίτιδας της κοινότητας είναι ο πνευμονιόκοκκος. Στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα απαντούν πιο συχνά σοβαρές διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και εστιακά νευρολογικά σημεία, ενώ η θνητότητα υπερβαίνει το 25%.

Η μηνιγγίτιδα από *Streptococcus group B* απαντά κυρίως στα νεογνά ενώ είναι σπάνια στους ενήλικες εκτός αν συνυπάρχει ενδοκαρδίτιδα. Η μηνιγγίτιδα από *Listeria monocytogenes* προσβάλλει συνήθως νεογνά ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ενώ η σταφυλοκοκκική μηνιγγίτιδα συνδέεται με εγκεφαλικό απόστημα, παραρρινοκολπίτιδα, σηψαιμία ή ενδοκαρδίτιδα (Dunne & Quagliarello, 1993, Levidiotou et al, 2004).

Η μηνιγγίτιδα από Gram αρνητικά βακτήρια είναι κυρίως νοσοκομειακή λοίμωξη και συνδέεται συνήθως με τραύματα κρανίου ή νευροχειρουργικές επεμβάσεις. Τα συχνότερα απομονούμενα βακτήρια είναι η *Klebsiella pneumoniae* και η *Escherichia coli*.

Επιπλοκές της βακτηριακής μηνιγγίτιδας μπορεί να αποτελούν οι παραλύσεις των κρανιακών νεύρων και κυρίως η διαταραχή της ακοής (η μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο καταλείπει κώφωση στο 2,7% των περιπτώσεων). Η προσβολή των κρανιακών νεύρων οφείλεται συνήθως σε φλεγμονώδη διήθηση του περιβλήματος του νεύρου από την αραχνοειδή μήνιγγα. Η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα οφείλεται σε κοχλιακή βλάβη λόγω απευθείας διήθησης του κοχλίου από μικρόβια, σε φλεγμονή του κοχλιακού νεύρου, ή σε ισχαιμία του κοχλιακού νεύρου από αγγειακή προσβολή.

Σε παιδιά με μηνιγγίτιδα μπορεί να εμφανιστεί επίσης αταξία λόγω προσβολής του λαβυρίνθου.

Οξύ ισχαιμικό επεισόδιο κατά την διάρκεια μικροβιακής μηνιγγίτιδας μπορεί να παρουσιαστεί και οφείλεται στις εξής αιτίες: αγγειίτιδα, σπασμό των αρτηριών μεγάλου και μεσαίου μεγέθους, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων (Van Deuren et al, 2000) (Πίνακας 4).

Παθογένεια-Παθοφυσιολογία	Κλινικά σημεία
Μικροβιοαιμία-σήψη	Υπερθερμία, μυαλγίες, αρθραλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές αναπνοής, πετεχειώδες εξάνθημα, shock
Φλεγμονή του υπαραχνοειδούς χώρου	Αυχενική δυσκαμψία, σημεία Kernig-Brudzinski, παραλύσεις κρανιακών νεύρων, αταξία, διαταραχές ακοής, κεφαλαλγία
Αυξημένη ενδοκράνια πίεση	Διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, κεφαλαλγία, παραλύσεις κρανιακών νεύρων, εστιακά νευρολογικά σημεία, σπασμοί, ναυτία, έμετοι, βραδυκαρδία, υπέρταση (αντίδραση Cushing)
Διαταραχές αιματοεγκεφαλικού φραγμού	Εστιακά νευρολογικά σημεία, σπασμοί, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια

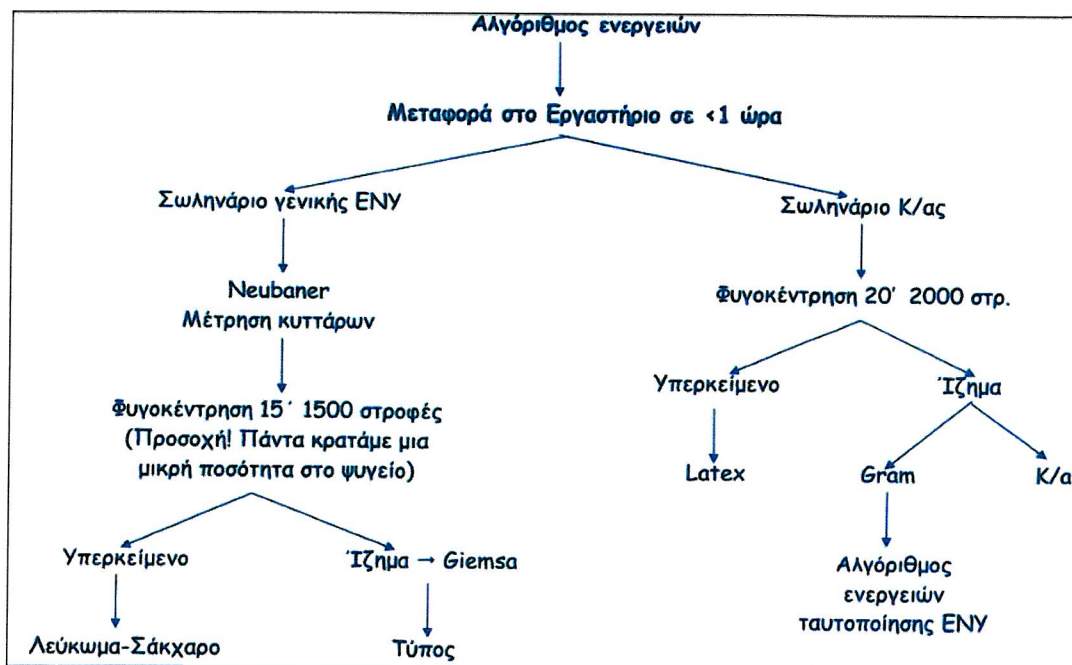
Πίνακας 4: Κλινική σημειολογία και συμπτωματολογία βακτηριακής μηνιγγίτιδας

3.6 Εργαστηριακή διερεύνηση

Όταν κλινικά υπάρχει η υποψία οξείας πυώδους μηνιγγίτιδας θα πρέπει αμέσως να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος και φυσικά πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος και να διενεργείται οσφουονωτιαία παρακέντηση (ONΠ).

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) που λαμβάνεται μετά ΟΝΠ είναι αυτή που θέτει τη διάγνωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας. Πριν από την εκτέλεση της οσφυνωτιαίας παρακέντησης θα πρέπει ο ασθενής να υποβάλλεται σε βυθοσκόπηση ή σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, αν υπάρχει η δυνατότητα, για να αποκλειστεί η ύπαρξη χωροκατακτητικής εξεργασίας και αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (Tuomanen, 1996).

Η εξέταση του ENY είναι απαραίτητη σε κάθε ασθενή με υποψία λοίμωξης του ΚΝΣ, εκτός αν υπάρχουν ενδείξεις χωροκατακτητικής εξεργασίας εγκεφάλου, είτε από την κλινική εικόνα, είτε από τον απεικονιστικό έλεγχο. Σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, όπως συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα, η ΟΝΠ μπορεί να γίνει μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μανιτόλης (1g/kg βάρους σώματος). Στις περιπτώσεις αυτές η ΟΝΠ θα πρέπει να διενεργείται 30-60 min μετά την χορήγηση μανιτόλης. Κατά την ΟΝΠ μπορεί να γίνει και μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης με το μανόμετρο (Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2: Αλγόριθμος ενεργειών διαχείρισης δείγματος ENY

3.6.1 Ευρήματα από την εξέταση του ENY

Τα ευρήματα της εξέτασης του ENY που συνηγορούν για τη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι:

- 1) η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης,

- 2) ο αυξημένος αριθμός πολυμορφοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων,
- 3) η ελάττωση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο ENY και
- 4) η αύξηση της συγκέντρωσης του λευκώματος.

Η φυσιολογική πίεση του ENY σε ενήλικες είναι 60-150 mm Hg. Στις περισσότερες περιπτώσεις μικροβιακής μηνιγγίτιδας η πίεση του ENY είναι αυξημένη και κυμαίνεται συνήθως από 200 mm Hg έως 500 mm Hg.

Το φυσιολογικό ENY είναι διαυγές. Η παρουσία αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων ($>200/\text{mm}^3$), ερυθρών αιμοσφαιρίων ($>400/\text{mm}^3$), μικροβίων ($>10^5$ cfu/mL), ή και λευκώματος προσδίδει στο ENY θολερή χροιά. Το ENY είναι αιματηρό όταν ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι πάνω από 6000/mm³ (Πίνακας 5).

Το ξανθοχρωματικό ENY παρατηρείται στην υπαραχνοειδή αιμορραγία και διακρίνεται από την τραυματική ΟΝΠ. Η ξανθοχρωμία οφείλεται συνήθως σε λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην παρουσία οξυαιμοσφαιρίνης, μεθαιμοσφαιρίνης, και χολερυθρίνης (εμφανίζεται χαρακτηριστικά 2-4 ώρες μετά την είσοδο των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον υπαραχνοειδή χώρο). Ξανθοχρωμία μπορεί να εμφανιστεί επίσης όταν η συγκέντρωση του λευκώματος στο ENY είναι αυξημένη (>150 mg/dL) ή σε περιπτώσεις υπερχολερυθριναιμίας ($>10-15$ mg/dL). Στο φυσιολογικό ENY ανευρίσκονται συνήθως 0-5 κύτταρα/mm³. Στη μικροβιακή μηνιγγίτιδα ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος και κυμαίνεται από 100-10000/mm³ (Davidsen et al, 2007) (Πίνακες 5,6,7,8,9).

Περίπου στο 10% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας παρατηρείται στην αρχή λεμφοκυττάρωση στο ENY, καθώς και σε περιπτώσεις που η ΟΝΠ εκτελείται μετά την έναρξη της θεραπείας. Η λεμφοκυττάρωση στο ENY είναι πιο συχνή σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα από *Listeria monocytogenes*, περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων.

Στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του λευκώματος, που φυσιολογικά κυμαίνεται από 15-45 mg/dL.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο ENY εξαρτάται από την πυκνότητά της στο αίμα και ο λόγος γλυκόζης ENY προς γλυκόζη αίματος είναι φυσιολογικά $\geq 0,6$. Μείωση του σακχάρου του ENY παρατηρείται κλασικά στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, τη φυματιώδη και την κρυπτοκοκκική, ωστόσο έχει παρατηρηθεί και στο 25% των εγκεφαλίτιδων από τον ιό της παρωτίτιδας και σπανιότερα σε εγκεφαλίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα και του έρπητα ζωστήρα.

Η άμεση κατά Gram χρώση του ENY αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εξετάσεις και συμβάλλει στην αιτιολογική διάγνωση της μηνιγγίτιδας σε ποσοστό 60-90% των περιπτώσεων (Hasbun & Bronze, 2016). Άλλες άμεσες χρώσεις είναι η χρώση με σινική μελάνη (India Ink) που αφορά την αναζήτηση *Cryptococcus neoformans* και είναι θετική στο 50% των περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας, ενώ η χρώση Ziehl-Neelsen και οι καλλιέργειες για *Mycobacterium tuberculosis* είναι θετικές στο 80% και 85% των περιπτώσεων φυματιώδους μηνιγγίτιδας αντίστοιχα (Vilarrasa et al, 2002).

Οι καλλιέργειες του ENY είναι θετικές στο 70-85% των περιπτώσεων οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας (Weber & Tuomanen, 2007).

Από τον ανοσοδιαγνωστικό έλεγχο χρησιμοποιείται ο προσδιορισμός αντιγόνου με ανάστροφο ηλεκτροφόρηση που εφαρμόζεται για τα ελυτροφόρα στελέχη μικροβίων (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Ορολογικός έλεγχος εφαρμόζεται και για την ανίχνευση άλλων αντιγόνων, όπως του *C. neoformans* με Latex συγκολλητινοαντίδραση κατά την οποία αξιολογούνται τα θετικά αποτελέσματα. Ταχείες ανοσολογικές μέθοδοι (Latex συγκολλητινοαντιδράσεις) εφαρμόζονται και για τις πυώδεις βακτηριακές μηνιγγίτιδες.

Η PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) δεν απαιτεί ζώντα μικρόβια όπως οι καλλιέργειες. Είναι ταχεία και αξιόπιστη μέθοδος με πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (Kesanopoulos et al, 2005b, Weber & Tuomanen, 2007, Xirogianni et al, 2009).

Η συγκέντρωση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στο ENY φαίνεται να έχει διαγνωστική και προγνωστική αξία καθώς σε όλους τους ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα διαπιστώνεται αύξηση της δραστηριότητας της ολικής LDH. Η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στο ENY αυξάνεται στη βακτηριακή και στη μυκητιασική μηνιγγίτιδα, ενώ παραμένει φυσιολογική στην ιογενή μηνιγγίτιδα.

Εκτός από την εξέταση του ENY θα πρέπει να γίνονται πάντα και καλλιέργειες αίματος καθώς αποβαίνουν θετικές στο 40-60% των ασθενών με μηνιγγίτιδα από *H. influenzae*, *N. meningitidis* και *S. pneumoniae* (Weber & Tuomanen, 2007).

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΩΝ

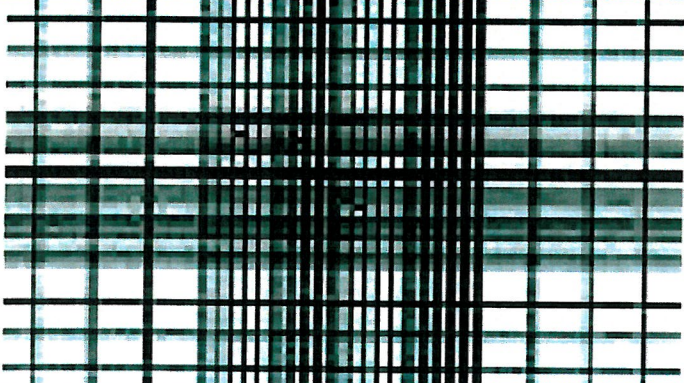
- ✓ Θολερότης: * λευκοκύτταρα > 200/μl
* ερυθροκύτταρα > 400/μl
* μικροοργανισμοί > 10⁵ /μl
* σκιαγραφικές ουσίες, λιποκύτταρα
- ✓ Ξανθοχρωμία: * αυξημένο λέυκωμα (>100 mg/dl)
* ιστορικό τραυματικής ΟΝΠ
* υπαραχνοειδής ή ενδοκρανιακή αιμ
* ίκτερος (χολερυθρίνη ορού >6 mg/dl)
* καρωτινοειδή, μελάνωμα, rifampicin
- ✓ Πήγμα ινικής: πρωτεΐνη > 150 mg/dl
- ✓ Αραχνοειδές πήγμα στην επιφάνεια: φυματιώδης μηνιγγίτις
- ✓ Παχύρευστο ΕΝΥ: βαρεία μηνιγγίτιδα,
↑ αριθμός κρυπτοκόκκων

Mandel, Douglass, Benette: 6thed, 2005

Πίνακας 5: Συνήθεις μεταβολές φυσικών χαρακτήρων ΕΝΥ

Μέτρηση κυττάρων ΕΝΥ

- ✓ Φυσιολογικά λευκοκύτταρα /μl ΕΝΥ: 0-30 (νεογνά)
0-20 (παιδιά) 0- 10 (ενήλικες)
- ✓ Φυσιολογικά ερυθρά /μl ΕΝΥ: 0-10
- ✓ Εξετάζεται **αυτούσιο** ΕΝΥ - **Καλή ανάδευση**
- ✓ Σε πλάκα Neubauer
- **αριθμός κυττάρων/μl = κύτταρα σε 1 μεγάλο τετράγωνο Χ10**



Καταμετρική πλάκα Neubauer

Πίνακας 6: Μέτρηση κυττάρων ΕΝΥ

(Πηγή: Mandell, Douglas & Bennett's "Principles and Practice of Infectious Diseases": 6th ed, 2005).

Μέτρηση κυττάρων σε αιμορραγικό ΕΝΥ

✓ Αιμορραγικό ΕΝΥ

- Μέτρηση λευκοκυττάρων κατόπιν επεξεργασίας με οξεικό οξύ (υπολογισμός αραίωσης)
- Διόρθωση αριθμού λευκοκυττάρων:

$$\text{Πρόσθετα λευκά ΕΝΥ} = \frac{\text{Λευκά αίματος} \times \text{ερυθρά ΕΝΥ}}{\text{ερυθρά αίματος}}$$

$$\text{Αριθμός λευκών ΕΝΥ} = \frac{\text{μέτρηθέντα λευκά} - \text{πρόσθετα λευκά}}{\text{ή αφαιρούμε 1 λευκό αιμοσφαίριο για κάθε 700 ερυθρά}}$$

Mandel, Douglass,
Benette: 6th ed 2005

Πίνακας 7: Μέτρηση κυττάρων σε αιμορραγικό ΕΝΥ

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΕΝΥ

Στοιχεία	Τραυματικό αίμα	Υπαραχ αιμορ
Ξανθοχρωμία	όχι	ναί
Πήγμα	Πολύ πιθανό	όχι
Όψη	Αιματηρό το 1ο δείγμα	Αιματηρά όλα τα δείγ
Μικροσκοπική μορφή	Συνήθως όχι οδοντωτά	Οδοντωτά ερυθρά

Αρσένη Α, 2000 Εξετάσεις υγρών σώματος

Πίνακας 8: Αξιολόγηση παρουσίας αίματος στο ΕΝΥ

(Πηγή: Αρσένη Α. Εξετάσεις υγρών σώματος, 2000)

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΕΝΥ & ΤΥΠΟΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ με ξηρά αιματολογική χρώση (May Grünwald-Giemsa)

Μικροβιακή μηνιγγίτις	> 1000/μl ★	Πολυμορφοπύρρηνα >50 %
Ιογενής ή άσηπτος	< 500	Αρχικά πολυμορφοπύρρηνα & έπειτα λεμφοκύτταρα
Μηκυτιασική	αυξημένα	Λεμφοκύτταρα
Φυματιώδης	10 - 1000	Αρχικά πολυμορφοπύρρηνα & έπειτα λεμφοκύτταρα

★ Χαμηλός αριθμός λευκ/τάρων δεν αποκλείει την μικροβιακή μηνιγγίτιδα (νεογνική μηνιγγίτις, μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτις, λιστερίωση)

Πίνακας 9: Αξιολόγηση αριθμού και τύπου λευκοκυττάρων στο ΕΝΥ

(Πηγή: Αρσένη Α. Εξετάσεις υγρών σώματος, 2000)

3.6.2 Απεικονιστικός έλεγχος

Τόσο η αξονική όσο και η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν αποτελούν καθοριστικές εξετάσεις για την διάγνωση της οξείας πυώδους μηνιγγίτιδας. Ωστόσο, είναι σημαντικός ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας και κυρίως της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου κατά την πορεία της νόσου, για την ανάδειξη εγκεφαλικού οιδήματος, υδροκεφάλου, εγκεφαλικού αποστήματος ή εμπυήματος, ισχαιμικών ή αιμορραγικών εμφράκτων λόγω αγγειίτιδας και γενικά για τις επιπλοκές που μπορεί να παρουσιαστούν (Huang et al, 2000).

3.7 Θεραπευτική προσέγγιση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας

Από τη στιγμή που θα τεθεί η υποψία οξείας πυώδους (βακτηριακής) μηνιγγίτιδας, η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι άμεση με την χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας, πριν ακόμη ολοκληρωθεί η εργαστηριακή ανάλυση του ΕΝΥ (Tunkel & Scheld, 2005).

Η επιλογή της αντιμικροβιακής θεραπείας βασίζεται σε επιδημιολογικά δεδομένα, αναφορικά με την συχνότητα εμφάνισης των παθογόνων μικροοργανισμών, με την ηλικία του ασθενούς καθώς και σε σχέση με τα υποκείμενα νοσήματα που μπορεί να συνυπάρχουν (πνευμονία, αλκοολισμός, ανοσοκαταστολή, σπληνεκτομή, κρανοεγκεφαλική κάκωση). Ένα δεύτερο στοιχείο που θα πρέπει να αξιολογηθεί ιδιαίτερα κατά την επιλογή των αντιβιοτικών που θα χορηγηθούν εμπειρικά είναι η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών πνευμονιοκόκκου που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια.

Στους ενήλικες με μικροβιακή μηνιγγίτιδα της κοινότητας, οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα είναι οι *S. pneumoniae* και *N. meningitidis* και σαν εμπειρική θεραπεία προτείνεται ο συνδυασμός μιας κεφαλοσπορίνης τρίτης γενεάς (κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη) με βανκομυκίνη.

Όταν υπάρχει υποψία προσβολής από *L. monocytogenes* θα πρέπει να προστίθεται αμπικιλίνη ή κοτριμοξαζόλη, ενώ για την κάλυψη από σταφυλόκοκκο (η σταφυλοκοκκική μηνιγγίτιδα συνδέεται με εγκεφαλικό απόστημα, σηψαιμία, ενδοκαρδίτιδα, ή άλλη σταφυλοκοκκική εστία, όταν ο υπεύθυνος μικροοργανισμός είναι στελέχη *Staphylococcus aureus*, και με την παρουσία βαλβίδας παροχετεύσεως του ENY όταν το παθογόνο αίτιο είναι στελέχη *Staphylococcus epidermidis*) ο καλύτερος συνδυασμός είναι βανκομυκίνη με κεφαζιδίμη, αναλόγως της ευαισθησίας (Tunkel & Scheld, 2005).

Ειδική αντιμικροβιακή θεραπεία εφαρμόζεται μετά την απομόνωση του παθογόνου από την καλλιέργεια του ENY και τον έλεγχο ευαισθησίας αυτού στα αντιβιοτικά.

Στις περισσότερες περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας η διάρκεια της θεραπείας είναι 10-14 ημέρες και τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χορηγούνται σε πλήρη δοσολογία, ενδοφλεβίως, σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Εκτός από την χορήγηση των αντιβιοτικών θα πρέπει να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα για την διατήρηση του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και της βατότητας των αεροφόρων οδών, να χορηγούνται αντιπυρετικά και να αντιμετωπίζονται ανάλογα οι επιληπτικές κρίσεις, το εγκεφαλικό οίδημα και η διέγερση των ασθενών (Nau & Bruck, 2002).

3.7.1 Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με μικροβιακή μηνιγγίτιδα

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόση 10 mg ανά 6ωρο για 4 μέρες μειώνει τη θνητότητα και τη δυσμενή έκβαση της νόσου λόγω εξασθένησης της φλεγμονής στον υπαραχνοειδή χώρο όπως τεκμηριώνεται από τη μείωση της παραγωγής IL-1 TNF-a στο ENY όταν χορηγείται δεξαμεθαζόνη.

Η κορτιζόνη πρέπει να χορηγείται λίγο πριν (περίπου 20 min) ή συγχρόνως με την πρώτη δόση του αντιβιοτικού. Αν χορηγηθεί αργότερα δεν προλαμβάνεται η διαδικασία της φλεγμονής (Tunkel et al, 2004)

3.8 Πρόληψη

Η πρόληψη συνιστάται σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από μηνιγγιτιδόκοκκο για όσους ήρθαν σε στενή επαφή με τον ασθενή (π.χ διασωλήνωση, καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, παιδικός σταθμός, οικογένεια του ασθενούς). Η χημειοπροφύλαξη συνίσταται στη χορήγηση Ciproxin: 500mg εφ' άπαξ ή Rifampicin 10mg/kg/12h για 4 δόσεις (δεν υπερβαίνουμε τα 600mg/12h) ή ceftriaxone 250mg IM εφ' άπαξ (Moorman, 2004).

4.Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα στην παιδική ηλικία

Η μικροβιακή μηνιγγίτιδα αποτελεί μέχρι σήμερα σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στην παιδική ηλικία. Η ηλικία των ασθενών σχετίζεται άμεσα με το είδος του υπεύθυνου μικροοργανισμού που προκαλεί μηνιγγίτιδα. Στη νεογνική ηλικία τα συχνότερα αίτια αποτελούν ο *Streptococcus* group B, και Gram αρνητικά βακτηρίδια όπως *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Salmonella* spp. Σπανιότερα ανευρίσκονται η *Listeria* spp και το *Citrobacter* spp, ένα στέλεχος του οποίου (*Citrobacter koseri*) έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη εγκεφαλικού αποστήματος (Chavez- Bueno & McCracken, 2005).

Στη βρεφική και παιδική ηλικία, ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος και ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας (τύπου b) αποτελούν τα κύρια αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Τα δύο πρώτα αποτελούν τα συχνότερα αίτια στα περισσότερα ανεπτυγμένα κράτη μετά την καθιέρωση του καθολικού εμβολιασμού για τον αιμόφιλο, ο οποίος αποτελούσε τα προηγούμενα χρόνια το κύριο αίτιο βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών. Σε επιδημιολογική μελέτη στη Νοτιοδυτική Ελλάδα που περιελάμβανε τις περιπτώσεις μικροβιακής μηνιγγίτιδας που καταγράφηκαν στην πενταετία 1990- 1994 και πριν την καθολική εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του αιμοφίλου, στο 51% των περιπτώσεων απομονώθηκε ο μηνιγγιτιδόκοκκος, στο 41% ο αιμόφιλος και στο 8% ο πνευμονιόκοκκος (Syrogiannopoulos et al, 1995).

Παράγοντες που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μικροβιακής μηνιγγίτιδας στην παιδική ηλικία είναι οι επίκτητες και συγγενείς ανοσοανεπάρκειες, η ασπληνία, νευροχειρουργικές επεμβάσεις και ανοικτές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (Schutze et al, 2003). Σε παιδιά που φέρουν κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση, ο σταφυλόκοκκος και η ψευδομονάδα απομονώνονται συχνότερα, ενώ οι ασθενείς που φέρουν κοχλιακά μοσχεύματα φαίνεται να εμφανίζουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μηνιγγίτιδας από πνευμονιόκοκκο (Reefhuis et al, 2003).

4.1 Παθογένεση

Στα νεογνά η μετάδοση γίνεται από τις μολυσμένες εκκρίσεις του κόλπου της μητέρας, ενώ στα βρέφη και παιδιά, ο αποικισμός από τα παθογόνα στελέχη της ανώτερης αναπνευστικής οδού προηγείται συνήθως της μικροβιαμίας. Ο πνευμονιόκοκκος, ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ο αιμόφιλος εκκρίνουν πρωτεάσες που αδρανοποιούν την IgA ανοσοσφαιρίνη. Στη συνέχεια, οι δυο πρώτοι παθογόνοι μικροοργανισμοί εισχωρούν στα επιθηλιακά κύτταρα με ενδοκύττωση και μεταφέρονται στην κυκλοφορία με κυστίδια και εξωκύττωση ενώ ο αιμόφιλος διέρχεται από τα σημεία σύνδεσης των επιθηλιακών κυττάρων κατευθείαν στην κυκλοφορία. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποτελούμενος από την αραχνοειδή μήνιγγα που περιβάλλει το εγκεφαλικό παρέγχυμα, το χοριοειδές επιθηλιακό πλέγμα και το ενδοθήλιο των εγκεφαλικών αγγείων, αποτελεί τον κύριο μηχανισμό άμυνας του εγκεφάλου απέναντι στους παθογόνους μικροοργανισμούς. Η λειτουργία του παραβιάζεται με την απώλεια της συνοχής της σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων του

ενδοθηλίου κυρίως, και σε μικρότερο βαθμό των κυττάρων του χοριοειδούς επιθηλίου, γεγονός που οφείλεται στη δράση πρωτεασών, ελεύθερων ριζών οξυγόνου και μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος. Μετά την είσοδό τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η αντίσταση που έχουν να αντιμετωπίσουν οι μικροοργανισμοί είναι ουσιαστικά ανύπαρκτη, καθώς το ENY στερείται αντισωμάτων, συμπληρώματος και οψωνικής δραστηριότητας (Maria & Bale, 2006). Η παρουσία κάποιων συγκεκριμένων αντιγόνων, πολυσακχαριδικών συνήθως, στην επιφάνεια των μικροοργανισμών φαίνεται πως σχετίζεται άμεσα με τις παθογόνες ιδιότητές τους και το νευροτροπισμό που εμφανίζουν. Έτσι, η νοσηρότητα και η θνητότητα που εμφανίζει η μηνιγγίτιδα από κολοβακτηρίδιο στη νεογνική ηλικία είναι κατά πολύ μεγαλύτερη όταν προκαλείται από στελέχη που φέρουν το αντιγόνο K1 στην επιφάνειά τους.

4.2.Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας εξαρτάται άμεσα από την ηλικία του ασθενούς. Στα μεγαλύτερα παιδιά, η κεφαλαλγία είναι έντονη συνήθως και συνοδεύεται από ναυτία, εμέτους και φωτοφοβία, ενώ η παρουσία οιδήματος της οπτικής θηλής στα πρώτα στάδια είναι σπάνια και η παρουσία της θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως ένδειξη παρουσίας κάποιας επιπλοκής, όπως είναι η θρόμβωση φλεβώδους κόλπου, το απόστημα ή η υποσκληρίδια συλλογή. Η εμφάνιση αιμορραγικού εξανθήματος είναι συχνότερη στη μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκκοκο. Τα πρώτα σημεία στη νεογνική ηλικία είναι συνήθως η ελαττωμένη πρόσληψη τροφής, η χαμηλή πυρετική κίνηση, η ευερεθιστότητα ή η υπνηλία, που λόγω ηλικίας είναι δύσκολο να εκτιμηθούν και να αξιολογηθούν. Ακολουθούν οι έμετοι, ο λήθαργος και οι σπασμοί. Στη βρεφική ηλικία, η κλινική εικόνα είναι παρόμοια, ενώ σημαντική βοήθεια παρέχει η προβολή της μεγάλης πηγής που υποδηλώνει την αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

Η αυχενική δυσκαμψία και τα υπόλοιπα σημεία μηνιγγικού ερεθισμού όπως είναι τα σημεία Kernig και Brudzinski, δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες σε ηλικίες μικρότερες των 3 ετών, ενώ η απουσία τους ακόμη και σε μεγαλύτερα παιδιά δεν αποκλείει τη μηνιγγίτιδα (Haase, 2004). Σε προδρομική μελέτη σε ενήλικες ελέγχθηκε η διαγνωστική αξιοπιστία των κλινικών αυτών σημείων σε περισσότερους

από 200 ασθενείς. Από τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης προκύπτει ότι η ευαισθησία των κλινικών σημείων Kerning και Brudzinski στους ενήλικες με μηνιγγίτιδα είναι μόλις 5%, ενώ η αντίστοιχη της αυχενικής δυσκαμψίας υπολογίστηκε στο 30% (Thomas et al, 2002).

Η συχνότητα εμφάνισης σπασμών, εστιακών ή γενικευμένων, στη μικροβιακή μηνιγγίτιδα σχετίζεται με το είδος του μικροοργανισμού και είναι σπανιότεροι στη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, συχνοί στη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο (44%) και πιο συχνοί στη μηνιγγίτιδα από πνευμονιόκοκκο (περίπου 78%) (Bashir et al, 2003).

Η συγκέντρωση της γλυκόζης του ENY είναι συνήθως ελαττωμένη στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, με το λόγο της γλυκόζης του ENY προς τη γλυκόζη του πλάσματος να είναι συνήθως μικρότερος του 0,6 στη νεογνική ηλικία και του 0,4 στη βρεφική και παιδική ηλικία. Οι υπόλοιπες μετρήσεις και εξετάσεις είναι αντίστοιχες με αυτές ενός ενήλικα.

4.3.Θεραπεία

Η εμπειρική φαρμακευτική θεραπεία αρχικά και πριν την ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα, είναι επιβεβλημένη και εξαρτάται άμεσα από την ηλικία του ασθενούς. Στη νεογνική ηλικία, η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να είναι αποτελεσματική έναντι των συχνότερων παθογόνων για αυτή την περίοδο ζωής και ο συνδυασμός της αμπικιλίνης με την κεφοταξίμη αποτελεί την επικρατέστερη επιλογή. Εναλλακτικά, αντί της κεφοταξίμης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κεφαζιδίμη ή σπανιότερα οι αμινογλυκοσίδες. Σε βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να είναι αποτελεσματική έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου, του οποίου η αντοχή στην πενικιλίνη, αλλά και στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15 μέχρι και 40% των περιπτώσεων.

Νεότεροι αντιμικροβιακοί παράγοντες όπως οι φλουοροκινολόνες, φαίνεται πως εμφανίζουν υψηλή διεισδυτικότητα στο ENY και κάποιες από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί με ιδιαίτερη επιτυχία έναντι στελεχών του πνευμονιοκόκκου ανθεκτικών τόσο στις κεφαλοσπορίνες όσο και στη βανκομυκίνη, χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της χρήσης τους στην παιδική ηλικία. Η ιμιπενέμη-σιλαστατίνη και η μεροπενέμη που ανήκουν στην κατηγορία των καρβαπενεμών

έχουν χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, με την τελευταία να είναι αποτελεσματική έναντι ανθεκτικών στελεχών του πνευμονιοκόκκου. Ωστόσο, η ιμιπενέμη-σιλαστατίνη έχει εμφανίσει αυξημένη συχνότητα σπασμών και η ασφάλειά της θα πρέπει να τεκμηριωθεί πριν την ευρύτερη χρήση της σε παιδιά με μηνιγγίτιδα. Η κεφεπίμη, κεφαλοσπορίνη τέταρτης γενιάς, εμφανίζει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα τόσο έναντι Gram θετικών όσο και Gram αρνητικών μικροοργανισμών με εξαιρετική διεισδυτικότητα στο ENY, χωρίς ωστόσο να υπερτερεί των ήδη χρησιμοποιούμενων κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς (Haase, 2004).

Η έγχυση αντιβιοτικών και κυρίως αμινογλυκοσιδών, βανκομυκίνης και τεϊκοπλανίνης, στις κοιλίες του εγκεφάλου και στον υπαραχνοειδή χώρο σε νεογνά και βρέφη με μηνιγγίτιδα από Gram αρνητικά βακτήρια και σταφυλόκοκκο αναφέρεται στη βιβλιογραφία σε ένα σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, που στην πλειοψηφία τους αφορούν ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις ή πρόκειται για χειρουργημένα παιδιά με κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές πρόσφατες μελέτες που αναφέρουν σημαντικές παρενέργειες μετά την έγχυση τέτοιων παραγόνων και θα πρέπει αυτές οι μέθοδοι να εφαρμόζονται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών (Haase, 2004).

Σε μία ανασκοπική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε τα αποτελέσματα 18 τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών της βιβλιογραφίας, από τις οποίες οι 14 αφορούσαν παιδιά ηλικίας μικρότερης των 16 ετών και οι 8 περιλάμβαναν και βρέφη ηλικίας 1-3 μηνών, αναφέρεται με σαφήνεια ότι η έγκαιρη χορήγηση δεξαμεθαζόνης στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα της παιδικής ηλικίας ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης βαρηκοΐας κατά τα 2/3 περίπου, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών ή τη συνολική θνησιμότητα (Haase, 2004).

Η διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης αποτελεί κύριο μέλημα της υποστηρικτικής αγωγής και μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση ντοπαμίνης και ντομπουταμίνης. Η στέρηση υγρών θα πρέπει να εφαρμόζεται επιλεκτικά και μόνο σε περιπτώσεις που υπάρχουν ενδείξεις εμφάνισης παράδοξης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (υπονατρίαμια). Η στέρηση υγρών στα παιδιά δε φαίνεται να σχετίζεται με ελάττωση του εγκεφαλικού οιδήματος, ενώ σε περιπτώσεις υποογκαιμίας μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της εγκεφαλικής πίεσης διαχύσεως (Maria & Bale, 2006).

Η οσφουονωτιαία παρακέντηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εντός 24-48 ωρών από την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής στις περιπτώσεις που το στέλεχος του πνευμονιοκόκκου που απομονώνεται είναι ανθεκτικό στην πενικιλίνη ή στις κεφαλοσπορίνες, στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει κλινική βελτίωση του ασθενούς με ύφεση του πυρετού καθώς και στις περιπτώσεις που πριν την αντιβιοτική αγωγή χορηγήθηκε κορτιζόνη (American Academy of Pediatrics, 2006).

5.Ιογενής Μηνιγγίτιδα

Η ιογενής μηνιγγίτιδα αποτελεί την πλέον συχνή μορφή «άσηπτης μηνιγγίτιδας», που περιλαμβάνει όλους τους τύπους φλεγμονής μηνίγγων, με αρνητικές καλλιέργειες από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) για κοινά βακτήρια ή μύκητες (CDC,1997). Αν και οι ιοί αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο, υπάρχουν ποικίλοι άλλοι παράγοντες που ευθύνονται για άσηπτες μηνιγγίτιδες. Οι παράγοντες αυτοί είναι λοιμώδεις, όπως ασυνήθη βακτήρια, παράσιτα, ρικέτσιες και μη λοιμώδεις. Άσηπτες μηνιγγίτιδες από μη λοιμώδη αίτια αναπτύσσονται ύστερα από εμβολιασμούς, κατά τη λήψη ορισμένων φαρμάκων και κατά τη διάρκεια συστηματικών και νεοπλασματικών νοσημάτων (Cassady & Whitley, 2002).

5.1 Αίτια Ιογενούς Μηνιγγίτιδας

Οι ιοί που προκαλούν περισσότερο συχνά μηνιγγίτιδα είναι οι εντεροϊοί, που ευθύνονται για περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις. Περισσότεροι από 50 ορότυποι εντεροϊών σχετίζονται με τη μηνιγγίτιδα. Ο ιός παρωτίτιδας είναι επίσης, συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας. Ο απλός έρπητας τύπου 1 (επιχείλιος) και ο απλός έρπητας τύπου 2 (γεννητικών οργάνων) μπορούν να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα σε παιδιά και ιδιαίτερα σε νήπια. (Πίνακας 10)

Ιοί- αίτια οξείας άσηπτης μηνιγγίτιδας	
Enteroviruses	Mumps
Arboviruses	Lymphocytic choriomeningitis
Herpes simplex virus	HIV
Cytomegalovirus	Adenovirus
Epstein- Barr virus	Measles
Rubella	

Πίνακας 10: Συνήθη αίτια ιογενούς μηνιγγίτιδας

Ο ιός της ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα είναι αίτιο μηνιγγίτιδας σε ανοσοκατεσταλμένους, ενώ ο ιός HIV μπορεί να προκαλέσει άσηπτη μηνιγγίτιδα κυρίως κατά την περίοδο της ορομεταστροφής. Αναπνευστικοί ιοί, όπως οι ιοί της γρίπης τύπου Α ή Β, οι αδενοϊοί και οι ρινοϊοί μπορούν ευκαιριακά να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα. Σε χώρες όπου ενδημούν αρμποϊοί, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών και ειδικά παιδιών θα εκδηλώσει καλοήγη νόσο με νευρολογικές εκδηλώσεις. Τέλος, σπάνια αίτια μηνιγγίτιδας αποτελούν ο ιός της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας, ο ιός της λύσσας και ο ιός της πολιομυελίτιδας (Cassady & Whitley, 2002).

5.2 Επιδημιολογία

Η ιογενής μηνιγγίτιδα προσβάλλει όλες τις ηλικίες και συμβαίνει τρεις φορές συχνότερα σε άρρενες από ό,τι σε θήλεα. Η επιδημιολογία της ιογενούς μηνιγγίτιδας αντανακλά αυτή του λοιμώδους παράγοντα στον οποίο οφείλεται.

Οι εντεροϊοί, όπως ο ιός της πολιομυελίτιδας και οι ιοί Coxsackie και Echo μεταδίδονται με άμεση μεταφορά μολυσμένων εκκρίσεων του ανώτερου αναπνευστικού ή μέσω της εντεροστοματικής οδού. Περιπτώσεις επιδημιών έχουν αποδοθεί σε μη καλά χλωριωμένες κολυμβητικές δεξαμενές. Οι εντεροϊοί έχουν παγκόσμια κατανομή και ο άνθρωπος είναι ο μόνος φυσικός ξενιστής των ιών αυτών. Οι λοιμώξεις από εντεροϊούς αυξάνουν κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού και στις αρχές του φθινοπώρου. Ειδικότερα, στην Ελλάδα η περίοδος κατανομής των άσηπτων μηνιγγίτιδων από εντεροϊούς είναι από τον Απρίλιο μέχρι το Νοέμβριο, αν και έχουν παρατηρηθεί κρούσματα και κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρονται στην επιδημιολογία ιογενών μηνιγγιτίδων από εντεροϊούς στην Ελλάδα. Στη βόρεια Ελλάδα την περίοδο 2003-2005 οι επικρατούντες ιοί που σχετίστηκαν με άσηπτη μηνιγγίτιδα ήταν ο Coxsackie B5 και ο Echo 11 (Dumaidi et al, 2006), ενώ ο ιός Echo 15 ήταν το κύριο αίτιο κρουσμάτων μηνιγγίτιδας σε συρροή κρουσμάτων ιογενούς μηνιγγίτιδας στην Πάτρα το 2005 (Frantzidou et al, 2007). Το καλοκαίρι του 2007 υπήρξε έξαρση κρουσμάτων ιογενούς μηνιγγίτιδας στη νότια Ελλάδα, κυρίως σε πληθυσμό αθιγγάνων, για την οποία υπεύθυνος ήταν κυρίως ο ιός Echo 4.

Η μηνιγγίτιδα από ιό παρωτίτιδας έχει μειωθεί σημαντικά σε χώρες όπου χρησιμοποιείται ευρέως το εμβόλιο. Η λεμφοκυτταρική χοριομηνιγγίτιδα συμβαίνει σε άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με τρωκτικά. Ο απλός έρπητας έχει παγκόσμια κατανομή, με σποραδικά και χωρίς εποχική κατανομή κρούσματα.

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί η άσηπτη μηνιγγίτιδα μετά από εμβολιασμό, για την οποία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σχετικές με διάφορα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς εξασθενημένους ιούς. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εμβόλια της πολιομυελίτιδας, το MMR (περιέχει εξασθενημένους τους ιούς της ερυθράς, της ιλαράς και τον ιό της παρωτίτιδας), και τα εμβόλια ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα, κίτρινου πυρετού και ευλογιάς (Dourado et al, 2000).

5.3 Κλινική εικόνα- Πρόγνωση

Η ιογενής μηνιγγίτιδα προκαλείται όταν τα προστατευτικά στρώματα του εγκεφάλου (δηλαδή το κρανίο, οι μήνιγγες και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός) υπερκερασθούν από το λοιμογόνο παράγοντα. Αυτό μπορεί να προέλθει είτε από αιματογενή διασπορά, όπως στις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από ιούς HIV, αρμοϊούς και αναπνευστικούς ιούς, ή από διασπορά του ιού μέσω των νευρώνων, όπως στις περιπτώσεις των ιών απλού έρπητα, λύσσας και πολιομυελίτιδας. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η μέση ωτίτιδα, η ανοσοκαταστολή, η πνευμονία, η φλεγμονή των κόλπων του κρανίου και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Η κλινική εικόνα της ιογενούς μηνιγγίτιδας έχει κοινές, μη ειδικές κλινικές εκδηλώσεις, με ποικίλα στοιχεία και, όπως είναι φυσικό, είναι ανάλογη με τον αιτιολογικό παράγοντα. Αν και σε μερικές περιπτώσεις υπάρχουν συμπτώματα που

υποδεικνύουν συγκεκριμένους ιούς, στις περισσότερες περιπτώσεις τα κλινικά ευρήματα δεν είναι επαρκή για ειδική αιτιολογική διάγνωση. Τα πλέον συνήθη συμπτώματα είναι κεφαλαλγία, πυρετός, μυαλγίες, κακουχία, ρίγη, πονόλαιμος, κοιλιακά άλγη, ναυτία, έμετοι, φωτοφοβία, αυχενική δυσκαμψία και υπνηλία. Τα συμπτώματα αυτά όμως δεν απαντώνται σε όλους τους ασθενείς και έτσι η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί μόνο από την κλινική εικόνα. Αναλυτικότερα, πυρετός υψηλότερος των 38°C έχει καταγραφεί στο 67-100% των ασθενών με επιβεβαιωμένη άσηπτη μηνιγγίτιδα, κεφαλαλγία στο 81-100%, έμετος στο 70-92% και αυχενική δυσκαμψία στο 39-70% των ασθενών (Tariainen et al, 2007). Σε μερικές περιπτώσεις, ειδικά σε παιδιά, μπορεί το επίπεδο συνειδήσεως να είναι επηρεασμένο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ιογενής μηνιγγίτιδα διατρέχει μία μέσης βαρύτητας πορεία και είναι αυτοπεριοριζόμενη, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις παρατηρούνται όψιμες εκδηλώσεις.

5.4 Διάγνωση

Τα χαρακτηριστικά ευρήματα από το ENY στην ιογενή μηνιγγίτιδα είναι: 1) 200-2000 κύτταρα/ mm³, με λεμφοκυτταρικό τύπο, 2) φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης, 3) φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη συγκέντρωση λευκώματος, 4) αρνητικές καλλιέργειες ENY, 5) συγκέντρωση γαλακτικού οξέος < 35 mg/dl. Στα αρχικά στάδια της ιογενούς μηνιγγίτιδας μπορεί να προηγείται μια αύξηση των πολυμορφοπυρήνων στο ENY. Η επανάληψη της ONΠ εντός 24-48 ωρών, στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζει μια αύξηση των λεμφοκυττάρων. Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο ENY προοδευτικά μειώνεται και επανέρχεται στο φυσιολογικό σε λίγες ημέρες. Σε λίγες περιπτώσεις η αύξηση του αριθμού των λευκών κυττάρων στο ENY μπορεί να επιμένει για 1-2 μήνες. Γι' αυτό το λόγο η επανάληψη της ONΠ σε ασθενή που παρουσιάζει κλινική βελτίωση δεν ενδείκνυται (Πίνακας 11).

Η ταχεία και οριστική διαφορική διάγνωση μεταξύ βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων του ΚΝΣ είναι ένα σύνθηρες κλινικό πρόβλημα. Αν και η παρουσία κωματώδους/ ληθαργικής κατάστασης, σπασμών και εστιακών βλαβών υποδεικνύει βακτηριακή μηνιγγίτιδα, απαιτούνται συνοδές εργαστηριακές εξετάσεις για τη διαφορική διάγνωση. Διαφορική διάγνωση πρέπει επίσης να γίνει και από

μηνιγγίτιδες από μυκοβακτήριο φυματιώσεως, μυκόπλασμα, λεπτόσπειρα και από τη νόσο Lyme που μπορεί να εμφανίζονται με σημεία και συμπτώματα κοινά με εκείνα της άσηπτης μηνιγγιτιδας.

Διαφορική διάγνωση βασιζόμενη στα ευρήματα από το ENY

Διάγνωση	Λευκά/μl	Πολυμορφοπύρρηνα (%)	Γλυκόζη (ratio)	Λεύκωμα (mg/dl)
φυσιολογικό	0-10	<1	>0.5	<45
Οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα	>1000	>50	<0.4	>100
Χρόνια μηνιγγίτιδα	<1000	ποικίλλει	<0.4	>45
Άσηπτη (ιογενής) μηνιγγίτιδα	<1000	<50	>0.4	ποικίλλει

Πίνακας 11: Διαφορική διάγνωση βασιζόμενη στα ευρήματα από τη μικροβιολογική και βιοχημική εξέταση του ENY

Το ζητούμενο είναι αφενός να μην παραμεληθεί μία βακτηριακή μηνιγγίτιδα, αφετέρου να μη χρησιμοποιηθούν αντιβιοτικά και άλλη θεραπευτική αγωγή σε περίπτωση ιογενούς αιτιολογίας. Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για την επιλογή κατάλληλων κλινικοεργαστηριακών κριτηρίων για το διαχωρισμό μεταξύ βακτηριακής και ιογενούς αιτιολογίας της μηνιγγίτιδας. Οι Nigrovic και συν., υποστηρίζουν ότι για τη διάγνωση μίας βακτηριακής μηνιγγίτιδας τον καλύτερο συνδυασμό κριτηρίων αποτελούν οι σπασμοί, η ουδετεροφιλία, η χρώση Gram στο ENY, καθώς και η πρωτεΐνη και τα ουδετερόφιλα στο ENY με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 66% (Nigrovic et al, 2002) (Πίνακας 12).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΞΕΙΑΣ ΑΣΗΠΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ	
ΟΞΕΙΑ ΕΝΑΡΞΗ	ΗΠΙΟΤΕΡΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
ΠΥΡΕΤΟΣ	ΣΥΝΗΘΩΣ ΑΥΤΟΙΑΤΑΙ
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ	ΣΥΝΟΔΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
ΦΩΤΟΦΟΒΙΑ	
ΝΑΥΤΙΑ	
ΕΜΕΤΟΙ	
ΣΗΜΕΙΑ ΜΗΝΙΓΓΙΣΜΟΥ	

Πίνακας 12: Κλινική εικόνα οξείας άσηπτης μηνιγγίτιδας και προσέγγιση στη διαφορική διάγνωση με τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα

5.4.1 Εξέταση ENY

Στην ιογενή μηνιγγίτιδα, η πίεση του ENY είναι συνήθως αυξημένη. Οι καλλιέργειες για κοινά βακτήρια και μύκητες, η χρώση Gram και οι δοκιμές ανίχνευσης βακτηριακών αντιγόνων είναι αρνητικές.

Τα κύτταρα στο ENY είναι συνήθως λιγότερα από 5000/μL. Εξέταση σε αρχικά στάδια μπορεί να δείξει ENY χωρίς αυξημένα κύτταρα ή επικράτηση πολυμορφοκυρήνων λευκοκυττάρων. Η τυπική μονοκυρήνωση αναπτύσσεται μετά 8-48 ώρες. Ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η τραυματική λήψη ENY, η οποία καθιστά δύσκολη την ερμηνεία της παρουσίας των λευκών αιμοσφαιρίων του ENY, καθόσον είναι πιθανόν-μερικά, αν όχι όλα- τα λευκά στο ENY να προέρχονται από το αίμα και όχι από την τοπική φλεγμονή. Η πρωτεΐνη του ENY σε περιπτώσεις άσηπτης ιογενούς μηνιγγίτιδας αυξάνεται μέχρι τα 100mg/dl, ενώ συνήθως η γλυκόζη είναι φυσιολογική ή μετρίως μόνο αυξημένη. Μελέτες σε ιογενείς μηνιγγίτιδες οφειλόμενες σε εντεροϊούς έδειξαν ότι σε ποσοστό 44% το επίπεδο πρωτεΐνης ήταν φυσιολογικό, με συνέπεια ο προσδιορισμός πρωτεϊνών και γλυκόζης ENY να μη συνιστάται για το διαχωρισμό βακτηριακής από μη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, γιατί η διαγνωστική ακρίβεια αυτών των δοκιμών δεν είναι ικανοποιητική. Το ίδιο ισχύει και για το γαλακτικό, τα επίπεδα του οποίου παραμένουν χαμηλά (Nigrovic et al, 2002).

Σχετικά πρόσφατα, ορισμένοι νεότεροι δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας. Ο προσδιορισμός των επιπέδων ιντερφερόνης άλφα στο ENY παρέχει ένδειξη ενεργού ιογενούς προσβολής του ΚΝΣ. Τα επίπεδα TNF είναι αντιθέτως χαμηλά, αλλά και οι δύο δοκιμές δεν είναι ευρέως διαδεδομένες. Οι Dubos και συν. σε μελέτη 167 ασθενών με υποψία μηνιγγίτιδας διαπίστωσαν ότι επίπεδα πρωτεΐνης ENY > 0,5 ng/mL αποτελούν τον πλέον χρήσιμο εργαστηριακό δείκτη για τη διαφορική διάγνωση βακτηριακής από ιογενή μηνιγγίτιδα με ευαισθησία και ειδικότητα που πλησιάζουν το 90% (Dubos et al, 2006).

5.4.2 Αναζήτηση του αιτιολογικού παράγοντα

Η ανίχνευση του αιτίου μιας μηνιγγίτιδας είναι καθοριστική για την περαιτέρω αντιμετώπιση της νόσου και είναι σημαντικό να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Μέχρι σχετικά πρόσφατα, μόνο η καλλιέργεια για απομόνωση ιών από ENY σε κατάλληλες κυτταρικές σειρές μπορούσε να ανακαλύψει το αίτιο της μηνιγγίτιδας και αποτελούσε το κριτήριο για τη διάγνωση ιογενούς μηνιγγίτιδας. Οι καλλιέργειες, όμως, δεν είναι διαθέσιμες στα περισσότερα κλινικά εργαστήρια, δεν είναι θετικές σε όλους τους ασθενείς και επιπλέον, η λήψη αποτελέσματος μπορεί να αργήσει μέχρι και εβδομάδες. Επομένως, το αποτέλεσμα δεν είναι εγκαίρως διαθέσιμο για να αξιοποιηθεί στην κλινική.

Οι μοριακές μέθοδοι αποτελούν σημαντική εξέλιξη στη διάγνωση της ιογενούς μηνιγγίτιδας. Στις μοριακές μεθόδους περιλαμβάνονται η PCR, η RT-PCR, η nested RT-PCR, η Multiplex PCR, η NASBA και άλλες λιγότερο χρησιμοποιούμενες. Σε μελέτη του 2002 που περιελάμβανε 1056 νοσηλευόμενους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η RT-PCR για εντεροϊούς στο ENY είναι σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση μηνιγγίτιδας σε παιδιά με ειδικά συμπτώματα, το οποίο μεταφράζεται σε μικρότερη περίοδο παραμονής στο νοσοκομείο και σημαντική εξοικονόμηση χρημάτων (Stellrecht et al, 2002). Σε κέντρα όπου ο χρόνος πραγματοποίησης των μοριακών μεθόδων είναι μικρότερος των 24 ωρών, υπάρχει σημαντική οικονομία και αποφυγή άσκοπης χορηγήσεως αντιβιοτικών σε ασθενείς με άσηπτη μηνιγγίτιδα (Nigrovic & Chiang, 2000).

Έχει διαπιστωθεί για πολλούς ιούς ότι η ευαισθησία των μοριακών μεθόδων είναι μεγαλύτερη από την ευαισθησία της κυτταροκαλλιέργειας. Παρόλα αυτά, οι

μοριακές μέθοδοι είναι ιδιαίτερα εκλεκτικές και ανιχνεύουν μόνο τα παθογόνα για τα οποία είναι σχεδιασμένοι οι εκκινητές τους. Για το λόγο αυτό, το αρνητικό αποτέλεσμα μίας μοριακής μεθόδου δεν σημαίνει τον αποκλεισμό της ιογενούς αιτιολογίας της μηνιγγίτιδας. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω των επιμολύνσεων και ψευδώς αρνητικά λόγω παρουσίας ανασταλτικών ουσιών στις αντιδράσεις πολλαπλασιασμού (Clinique et al, 2003). Σε μελέτη του 2005 η (RT) -PCR χρησιμοποιήθηκε ως διαγνωστική μέθοδος στη διάγνωση μηνιγγίτιδας από εντεροϊούς σε 99 δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού, συγκρινόμενη με την κλασική καλλιέργεια. Η RT- PCR εμφάνισε ευαισθησία 97%, υπερτερώντας εμφανώς της καλλιέργειας (ευαισθησία 54,5%), αναδεικνύοντας την αποτελεσματικότητά της στη διάγνωση και την κλινική διαχείριση των ιογενών μηνιγγίτιδων (Gartzonika et al., 2005).

Εκτός από την οσφουονωτιαία παρακέντηση έχουν συμπεριληφθεί και άλλα βιολογικά υλικά, για τη διάγνωση με μοριακές μεθόδους. Έχουν χρησιμοποιηθεί δείγματα από εκκρίσεις του αναπνευστικού, του φάρυγγα, αίματος, ούρων και κοπράνων. Ο ιός παρωτίτιδας μπορεί να απομονωθεί από το σίελο ή φαρυγγικά δείγματα, ο HSV-2 από δείγματα γεννητικών οργάνων και ο Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) από το αίμα. Ιοί Coxsackie και Echo μπορούν να απομονωθούν από κόπρανα ή φαρυγγικές εκκρίσεις. Πρέπει όμως, να σημειωθεί ότι η ανίχνευση εντεροϊών σε δείγματα κοπράνων μπορεί να αντιπροσωπεύει φορεία του ιού, και για το λόγο αυτό για την τελική διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και κλινικά στοιχεία (Paximadi et al, 2007).

Την τελευταία δεκαετία έχουν γίνει ευρέως διαδεδομένες μοριακές μέθοδοι τυποποίησης, που είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην επιδημιολογική διερεύνηση των ιογενών μηνιγγίτιδων και την ανίχνευση της πηγής μόλυνσης. Η χρησιμότητα του προσδιορισμού της αλληλουχίας των νουκλεϊνικών οξέων ή μεθόδων RFLP (restriction fragment length polymorphism) ανάλυσης ακολουθούμενη με σύγκριση προς γνωστά «άγρια» ή πρότυπα στελέχη έχει αναφερθεί από πολλούς συγγραφείς (Paximadi et al, 2007).

5.4.3 Ορολογικές Εξετάσεις

Για τη διάγνωση απαιτείται ορομεταστροφή ή τετραπλάσια αύξηση των IgG αντισωμάτων. Ο προσδιορισμός των IgM ειδικών ανοσοσφαιρινών μπορεί να είναι βοηθητικός, καθόσον οι ανοσοσφαιρίνες αυτές δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η παρουσία τους στο ENY υποδεικνύει εισβολή του παθογόνου στον εγκέφαλο. Το ηγλικό IgG που λαμβάνεται από τον υπολογισμό των ηγλικών IgG και λευκωματίνης στο ENY και τον ορό είναι δείκτης ενδοραχιαίας σύνθεσης αντισωμάτων. Το ηγλικό ειδικών IgG στο ENY και τον ορό μπορεί επίσης, να χρησιμοποιηθεί για να αναγνωρίσει λοιμώξεις με ειδικούς ιούς αλλά αυτά σπάνια είναι διαγνωστικά στα αρχικά στάδια της λοίμωξης (Desmond et al, 2006).

5.5 Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την ιογενή μηνιγγίτιδα και η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική με γενική υποστήριξη του οργανισμού, ενώ δεν υπάρχει ειδική θεραπεία και έναντι των εντεροϊών που είναι το συχνότερο αίτιο ιογενούς μηνιγγίτιδας. Σε μελέτη, με ανάλυση προηγούμενων κλινικών μελετών σε ασθενείς μεγαλύτερους των 14 ετών, η πλεκοναρίλη (Pleconaril) παρείχε ωφέλεια μόνο ως προς τη συντόμευση της διάρκειας κεφαλαλγίας (Desmond et al, 2006).

5.6 Στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου

Αυτές περιλαμβάνουν μέτρα ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα. Καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις ιογενούς μηνιγγίτιδας οφείλονται σε εντεροϊούς που αποβάλλονται με τα κόπρανα, συστήνεται η εφαρμογή κανόνων υγιεινής και κυρίως το συχνό και σχολαστικό πλύσιμο των χεριών.

Ειδικότερα συστήνεται:

- Σχολαστικό πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό πριν το φαγητό ή την προετοιμασία του φαγητού καθώς και μετά τη χρήση τουαλέτας ή την αλλαγή πάνας σε παιδιά (τόσο του παιδιού όσο και του ενήλικα που το φροντίζει).
- Σχολαστικό και συχνό πλύσιμο των χεριών (τρίψιμο για τουλάχιστον 15-20 δευτερόλεπτα) τόσο του ασθενούς με διαρροϊκές κενώσεις όσο και του ατόμου που τον φροντίζει.

Διαθέσιμα εμβόλια υπάρχουν για την πρόληψη της πολιομυελίτιδας, ιλαράς, παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς, γρίπης, λύσσας, και ορισμένων αρμποϊών (ιό ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας, εγκεφαλίτιδα από κρότωνες) (American Public Health Association, 2008).

- Έλεγχος κρουσμάτων, φορέων, στενού περιβάλλοντος
- Δήλωση του κρούσματος στις αρμόδιες υγειονομικές αρχές
- Χημειοπροφύλαξη δεν χορηγείται σε περίπτωση επαφής με πάσχοντα από ιογενή μηνιγγίτιδα αλλά τηρούνται όλα τα απαραίτητα μέτρα υγιεινής όπως σχολαστικό πλύσιμο των χεριών, ελάττωση συγχρωτισμού και καλός αερισμός των χώρων
- Απομόνωση: η διάγνωση εξαρτάται από τα εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών τα οποία είναι συνήθως γνωστά μετά την ανάρρωση. Γι αυτό συνιστώνται προφυλάξεις για 7 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου εκτός αν επιβεβαιωθεί ότι η νόσος δεν οφείλεται σε εντεροϊό
- Τρέχουσα απολύμανση: δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις παρά μόνο η τήρηση των κανόνων υγιεινής
- Η αυστηρή απομόνωση δεν εφαρμόζεται
- Εμβολιασμός των επαφών ανάλογα με το λοιμογόνο παράγοντα
- Διερεύνηση των επαφών και της πηγής μόλυνσης συνήθως δεν συνιστάται
- Ειδική θεραπεία ασθενών: ακυκλοβίρη χορηγείται σε περιπτώσεις μηνιγγίτιδας από απλό έρπητα. Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί η αναγκαιότητα της χορήγησης του αντιϊκού πλεκοναρίλη σε απλή μηνιγγίτιδα χωρίς συνυπάρχουσα εγκεφαλίτιδα από εντεροϊούς. Στις σπάνιες περιπτώσεις αγαμμασφαιριναιμίας με χρόνια μηνιγγίτιδα από εντεροϊό οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν γ- σφαιρίνη. Τα κορτικοειδή δεν συνιστώνται στην ιογενή μηνιγγίτιδα (Κανελλακοπούλου, 2009, Steiner et al, 2010).

6.Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα

Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΚΑΜ (2015), οι ηλικιακές ομάδες που νοσούν συχνότερα με μηνιγγίτιδα ανεξαρτήτως αιτιολογίας είναι τα μικρά παιδιά ηλικίας 0-4 ετών και τα μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 5-14 ετών. Η επίπτωση της νόσου σε άτομα >15 ετών είναι γενικά σημαντικά μικρότερη και μειώνεται με

την αύξηση της ηλικίας. Μόνο οι βακτηριακές μηνιγγίτιδες παρουσιάζουν μια σχετική αύξηση σε ενήλικες άνω των 65 ετών προφανώς λόγω ύπαρξης συννοσηρότητας.

Οι ιοί αποτελούν το πρώτο σε συχνότητα αίτιο μηνιγγίτιδας τόσο στη χώρα μας όσο και σε ολόκληρο τον κόσμο. Παρά τον αυξημένο όμως αριθμό κρουσμάτων συνοδεύονται κατά βάση από ήπια κλινική συμπτωματολογία και ιδιαίτερα χαμηλή θνητότητα.

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος είναι αυτή που κυρίως επιτηρείται στα περισσότερα κράτη του κόσμου. Η επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας στη χώρα μας είναι ανάλογη των περισσότερων κρατών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο επικρατών ορότυπος στην Ευρώπη αλλά και στη χώρα μας είναι ο B (74%). Ο ορότυπος B παρουσιάζει και τη μεγαλύτερη θνητότητα στη χώρα μας. Ο ορότυπος C, ο οποίος συνδέεται με ιδιαίτερα αυξημένη θνητότητα σε πολλά Ευρωπαϊκά κράτη, στη χώρα μας παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη επίπτωση μετά το 2003 λόγω εμβολιασμού και τα κρούσματα πλέον κυμαίνονται μεταξύ 2-6/έτος (Tzanakaki et al, 2014).

Από τις υπόλοιπες βακτηριακές μηνιγγίτιδες εξαιρουμένης της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας το συχνότερο αίτιο είναι ο πνευμονιόκοκκος. Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα παρουσιάζει 2 κορυφές: μία μεγάλη στα παιδιά κυρίως < 4 ετών και λιγότερο σε αυτά 5-14 ετών και μια δεύτερη, σημαντικά μικρότερη της προηγούμενης στους ενήλικες >65 ετών. Η νόσος συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα (5,8%) που είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ενήλικες >45 ετών.

Τα παλαιότερα χρόνια ένα από τα σημαντικότερα αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε παιδιά <5 ετών με ιδιαίτερη υψηλή θνητότητα ήταν ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας τύπου b. Ο συστηματικός όμως εμβολιασμός τόσο στην Ελλάδα όσο και στα άλλα Ευρωπαϊκά κράτη οδήγησε σε σημαντικό περιορισμό των κρουσμάτων και σε επίπτωση που σταθερά ήταν <0,1 κρούσμα ανά 100.000 πληθυσμού (η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση για το διάστημα

2005-2009 ήταν 0,03). Δυστυχώς όμως ακόμη και σήμερα η θνητότητα παραμένει υψηλή (6,5%).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ανάπτυξη και στη χώρα μας μοριακών μεθόδων, βοήθησε τόσο στην έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση των παθογόνων αιτιών, όσο και στην περαιτέρω τυποποίησή τους, όπως του μηνιγγιτιδοκόκκου (Kesanopoulos et al, 2005a) και του πνευμονιοκόκκου (Levidiotou et al, 2006, Maraki et al, 2010). Σχετικά με τα αίτια των ιογενών μηνιγγιτίδων, οι εντεροϊοί αποτελούν τα συχνότερα ιογενή αίτια, τόσο σε σποραδικά κρούσματα, όσο και σε επιδημίες (Siafakas et al, 2004, Frantzidou et al, 2008, Logotheti et al, 2009).

6.1 Δηλωθέντα κρούσματα μηνιγγίτιδας σύμφωνα με το Ε.Κ.Α.Μ.

6.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία για το έτος 2015 – Επιβεβαιωμένα κρούσματα ανά μικροοργανισμό

Κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2015, δηλώθηκαν συνολικά 564 κρούσματα μηνιγγίτιδας, από τα οποία 57 κρούσματα αφορούσαν την μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο που αντιστοιχούν σε επίπτωση 0,52 / 100.000 κατ. και 56 κρούσματα μηνιγγίτιδας/σηψαιμίας από στρεπτόκοκκο της πνευμονίας που αντιστοιχεί σε επίπτωση 0,51/100.000 κατ. (πίνακας 13).

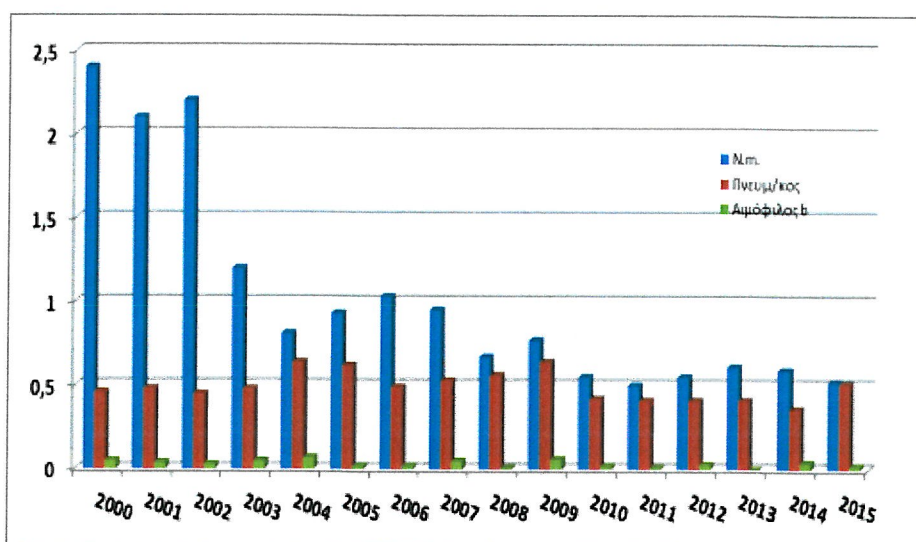
Μικροοργανισμοί	Ιανουάριος-Δεκέμβριος 2015		
	No Κρουσμάτων	%	Επίπτωση/100,000
<i>Neisseria meningitidis</i>	57	10,1	0,52
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	56	9,92	0,51
<i>Haemophilus influenzae</i> (type b)	2	0,35	0,02
Κρούσματα Μικροβιακής			
(άλλο βακτήριο)			
	156		
<i>Επιβεβαιωμένα</i>			
• <i>Streptococcus spp.</i>	23		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	27,63	1,04
• <i>Haemophilus influenzae</i>	14		
• <i>Listeria monocytogenes</i>	12		
• <i>Staphylococcus aureus</i>	19		
• Άλλα επιβεβαιωμένα	13		
Ιός	240	42,6	2.17
Αγνώστου αιτιολογίας	53	9,4	0.48
Σύνολο	564	100	5.1

Πίνακας 13. Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγίτιδας ανά μικροοργανισμό (έτος 2015)

6.1.2 Διαχρονική πορεία δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγίτιδας

Από τα επιδημιολογικά δεδομένα, φαίνεται ότι ο αριθμός των κρουσμάτων – ιδιαίτερα αυτά που προκαλούνται από *N. meningitidis* – ενώ παρέμεινε σταθερός κατά την διετία 2001-2002, παρουσίασε μείωση κατά τα έτη 2003-2004, ενώ παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των κρουσμάτων κατά την διετία 2005-2006. Κατά την διετία 2007- 2009 παρατηρείται μείωση των κρουσμάτων αυτών με περαιτέρω μείωση κατά το χρονικό διάστημα 2010-2012. Μικρή αύξηση των κρουσμάτων παρατηρήθηκε το έτος 2013 ενώ μείωση παρατηρήθηκε το έτος 2014, με περαιτέρω μείωση το 2015.

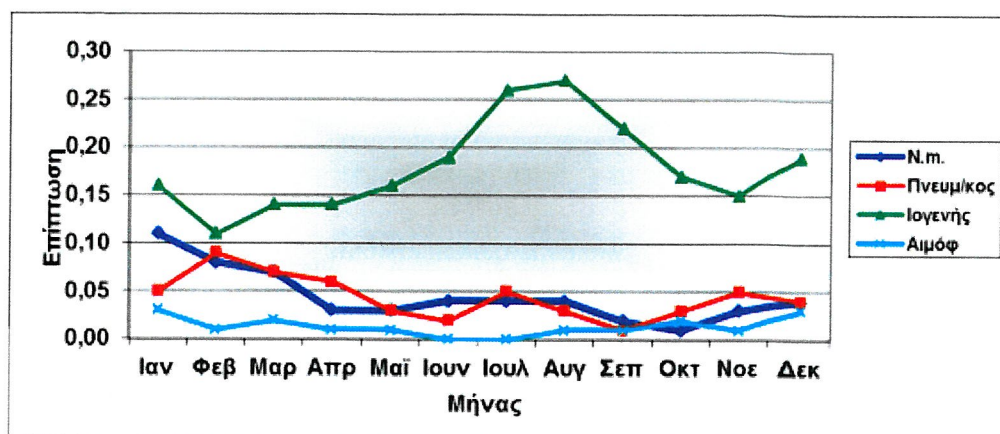
Όσον αφορά τα κρούσματα μηνιγγίτιδας από πνευμονιόκοκκο παρατηρήθηκε αύξηση κατά το χρονικό διάστημα 2000-2005 (51-69 κρούσματα), παρουσιάζοντας μικρή μείωση το έτος 2006 (55 κρούσματα) ενώ κατά την διετία 2007-2009 παρουσίασε μικρή αύξηση. Από το 2010, παρατηρείται μείωση των κρουσμάτων, ενώ ο αριθμός τους παρέμεινε σταθερός μέχρι και το 2013 (45 ± 1 κρούσματα ετησίως) με περαιτέρω μείωση το έτος 2014, ενώ μικρή αύξηση παρατηρήθηκε το έτος 2015 (40 έναντι 56 για τα έτη 2014 και 2015 αντίστοιχα) (πίνακας 12, διάγραμμα 3). Η επίπτωση ανά 100.000 κατ. του αιμοφίλου της ινφλουένζας τύπου b παραμένει σταθερά χαμηλή, με εξαίρεση το έτος 2009 όπου η επίπτωση ανήλθε σε 0,06 ανά 100 000 κατ..



Διάγραμμα 3. Δηλωθέντα κρούσματα βακτηριακής μηνιγγίτιδας ανά αιτία (2000-2015)

6.1.3 Εποχιακή κατανομή

Τα περισσότερα κρούσματα μηνιγγίτιδας βακτηριακής αιτιολογίας για το έτος 2015 σημειώθηκαν κατά τους χειμερινούς και πρώτους εαρινούς μήνες. Τα κρούσματα ιογενούς μηνιγγίτιδας σημειώθηκαν ως επί το πλείστον κατά τους εαρινούς και καλοκαιρινούς μήνες με τα περισσότερα κρούσματα να καταγράφονται το μήνα Ιούλιο (διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4. Μηνιαία κατανομή επίπτωσης δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγίτιδας ανά αιτία έτους 2015

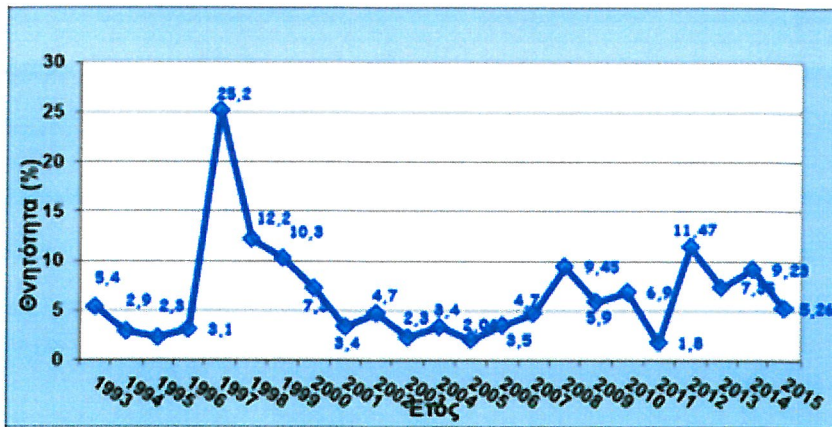
6.1.4 Θνητότητα

Η συνολική θνητότητα από μηνιγγίτιδα οιασδήποτε αιτιολογίας ανήλθε σε 1,6 (9 θάνατοι) η οποία ήταν μειωμένη συγκριτικά με το προηγούμενο έτος (1,41 και 9 θάνατοι). Σημαντική μείωση της θνητότητας σε σχέση με το προηγούμενο έτος παρατηρήθηκε στα κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου όπου ανήλθε σε 5,26 έναντι 9,23 για το έτος 2015. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της θνητότητας από *S. pneumoniae* σε σχέση με το προηγούμενο έτος (Πίνακας 14).

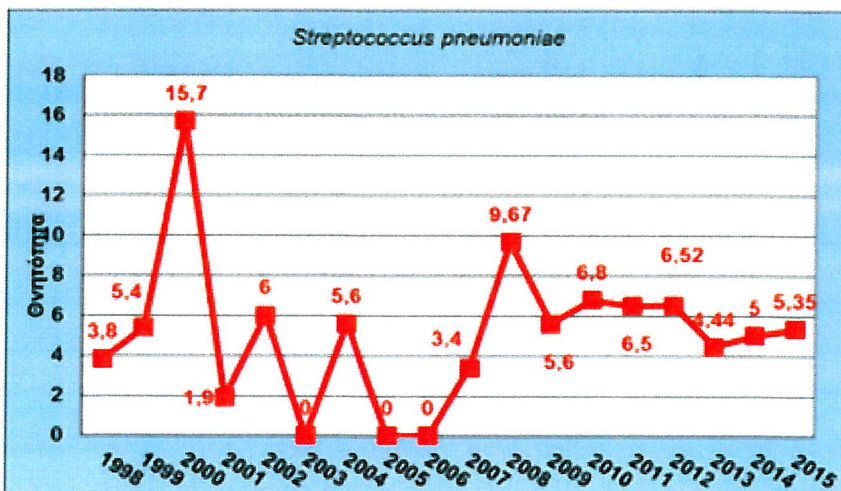
Μικροοργανισμοί	Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2015			
	Αριθμός κρουσμάτων	Αριθμός θανάτων	%	Θνητότητα 2014 2015
Μηνιγγιτιδόκοκκος	57	3	33,3	9,23 5,26
Πνευμονιόκοκκος	56	3	33,3	5,0 5,35
Αιμόφιλος b	2	0	0	0
Μικροβιακή (άλλο βακτήριο)	156	3	33,3	1,33 1,92
Ιός	240	0	0	0
Αγνώστου αιτιολογίας	53	0	0	0
Σύνολο	564	9	100	1,41 1,6

Πίνακας 14: Αριθμός δηλωθέντων θανάτων μηνιγγίτιδας ανά μικροοργανισμό κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2015.

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, 3 θανατηφόρα κρούσματα προκλήθηκαν από μηνιγγοτιδόκοκκο, 3 από πνευμονιόκοκκο, ενώ οι υπόλοιποι 3 θάνατοι προκλήθηκαν από μηνιγγίτιδα άλλης βακτηριακής αιτιολογίας (*Listeria monocytogenes*, 1 θάνατος και *Staphylococcus aureus*, 1 θάνατος) ενώ για το άλλο θανατηφόρο κρούσμα δεν απεστάλησαν δείγματα στο ΕΚΑΜ για περαιτέρω ταυτοποίηση/τυποποίηση του μικροοργανισμού. Η θνητότητα από μηνιγγοτιδόκοκκο και πνευμονιόκοκκο των τελευταίων 20 ετών φαίνεται στα διαγράμματα 5α και 5β (Μαρμαράς και συν, 2015).



Διάγραμμα 5α: Θνησιμότητα μηνιγγοδοκοκκικής νόσου 1993- 2015



Διάγραμμα 5β: Θνησιμότητα πνευμονοκοκκικής μηνιγγίτιδας 1998- 2015

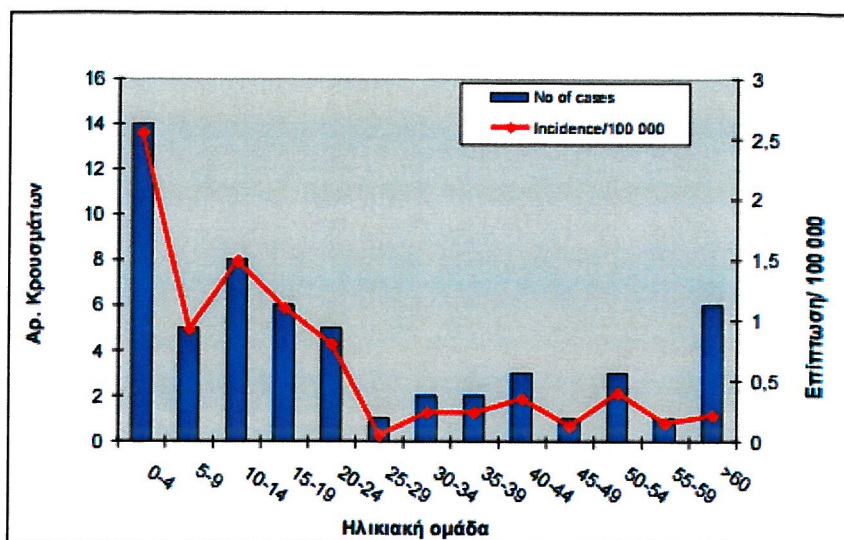
6.1.5 Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και επίπτωση ανά ηλικία

Παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση (0,52/100.000 κατ.) σε σχέση με το 2014 (0,59/100.000 κατ.). Τα περισσότερα κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου εμφανίστηκαν σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 4 ετών (14 κρούσματα, επίπτωση 2,55/100.000 κατ.), με επόμενη ηλικιακή ομάδα την ομάδα 10-14 ετών (8 κρούσματα, επίπτωση 1,49/100.000 κατ.) στην οποία παρατηρείται αύξηση των κρουσμάτων σε σχέση με το προηγούμενο έτος (2 κρούσματα, με επίπτωση 0,36/100.000 κατ. για το 2014). Αντίθετα, παρατηρείται μείωση της επίπτωσης στην ηλικιακή ομάδα 5-9 ετών (0,93/100.000 κατ.) σε σχέση με τα προηγούμενα έτη (1,35/100.000 κατ. και 1,66 /100.000 κατ. για τα έτη 2014 και 2013 αντίστοιχα). Ο αριθμός των δηλωθέντων κρουσμάτων και η επίπτωση κατά 5ετείς ομάδες ηλικίας φαίνονται στον πίνακα 15 και στο διάγραμμα 6.

ΗΛΙΚΙΑ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ *	ΑΡ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ /100,000
0-4	549038	14	2,55
5-9	537497	5	0,93
10-14	535487	8	1,49
15-19	546389	6	1,1
20-24	625284	5	0,8
25-29	686267	1	0,15
30-34	819753	2	0,24
35-39	824735	2	0,24
40-44	846579	3	0,35
45-49	793490	1	0,13
50-54	748618	3	0,4
55-59	685215	1	0,15
>60	3549371	6	0,21
ΣΥΝΟΛΟ	11.103.929	57	0,52

* Πληθυσμός 30^{ης} Ιουνίου 2014

Πίνακας 15. Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και επίπτωση κατά πενταετείς ομάδες ηλικίας / 100.000 κατοίκους κατά το έτος 2015



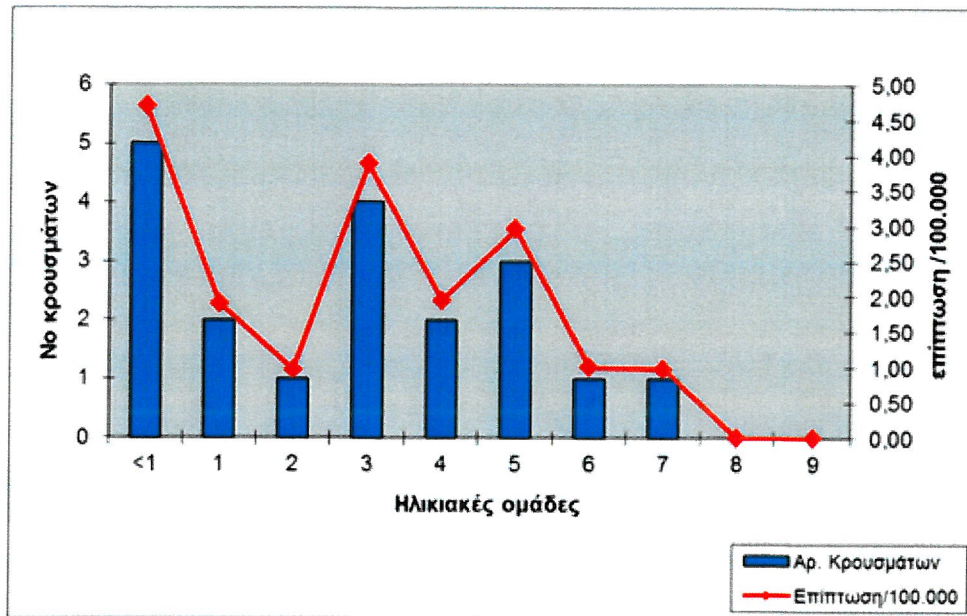
Διάγραμμα 6: Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγ/κής νόσου και επίπτωση / 100.000 κατ ανά 5ετείς ομάδες ηλικίας (έτος 2015).

Από την ανάλυση των κρουσμάτων για την ηλικιακή ομάδα από 0-9 χρόνων φαίνεται ότι τα περισσότερα κρούσματα καταγράφηκαν στα βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους (4,7/100.000 κατ.) όπου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (7,52/100.000 κατ. για τα έτη 2013 και 2014) (πίνακας 16, διάγραμμα 7).

ΗΛΙΚΙΑ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ *	ΑΡ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ /100000
<1	106388	5	4,7
1	105118	2	1,9
2	104135	1	0,96
3	103111	4	3,88
4	102361	2	1,95
5	101347	3	2,96
6	100312	1	1,0
7	102339	1	0,98
8	105220	0	0
9	107654	0	0
Σύνολο	1.086.535	19	1,83

* Πληθυσμός 30^{ης} Ιουνίου 2014

Πίνακας 16: Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και επίπτωση / 100.000 κατοίκους στην ηλικιακή ομάδα 0-9 χρόνων κατά το έτος 2015



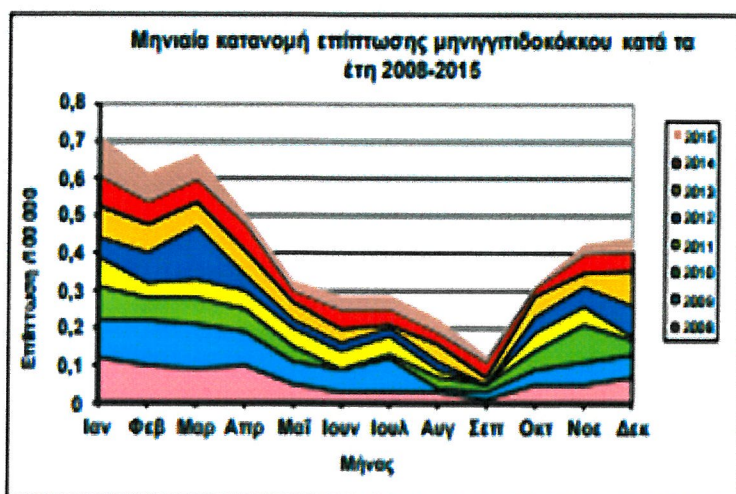
Διάγραμμα 7: Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγ/κής νόσου και επίπτωση/100.000 κατ. στην ηλικιακή ομάδα 0-9 χρόνων (έτος 2015)

6.1.6 Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και επίπτωση ανά μήνα

Τα περισσότερα κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σημειώθηκαν κατά τους χειμερινούς και πρώτους εαρινούς μήνες, κυρίως τον μήνα Ιανουάριο (διάγραμμα 4, και πίνακα 17). Στον πίνακα 17 παρουσιάζεται ο αριθμός των δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και η επίπτωση/100.000 κατοίκους ανά μήνα, για το χρονικό διάστημα Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2015 (Mentis et al, 2016).

Μήνας	ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΜΗΝ/ΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ
Ιανουάριος	12	0,11
Φεβρουάριος	9	0,08
Μάρτιος	8	0,07
Απρίλιος	3	0,03
Μάιος	3	0,03
Ιούνιος	4	0,04
Ιούλιος	4	0,04
Αύγουστος	4	0,04
Σεπτέμβριος	2	0,02
Οκτώβριος	1	0,01
Νοέμβριος	3	0,03
Δεκέμβριος	4	0,04
Σύνολο	57	0,52

Πίνακας17: Δηλωθέντα κρούσματα μην/κοκκικής νόσου και επίπτωση (ανά 100.000 κατ.) ανά μήνα για το 2015



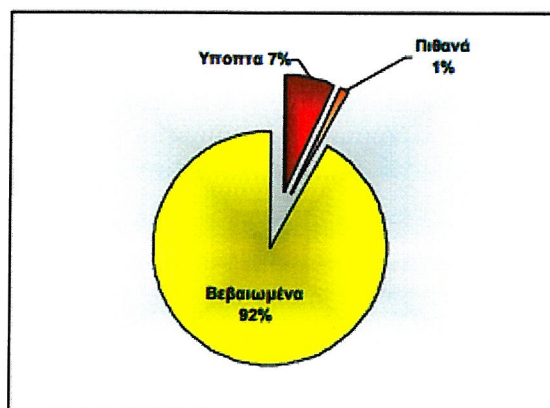
Διάγραμμα 8: Μηνιαία κατανομή επίπτωσης της μηνιγγιτιδοκκικής νόσου κατά την δετία (2008-2015)

6.1.7 Κατάταξη των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

Τα δηλωθέντα κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σύμφωνα με τους επιδημιολογικούς ορισμούς κατατάχθηκαν ως πιθανά σε ποσοστό 1,0% και επιβεβαιωμένα σε ποσοστό 92%, ενώ ποσοστό 7% των παραπάνω κρουσμάτων κατάχθηκε στην κατηγορία των ύποπτων κρουσμάτων με βάση την κλινική εικόνα καθότι δεν εστάλησαν στο ΕΚΑΜ για περαιτέρω τυποποίηση/ταυτοποίηση (Πίνακας 18, Διάγραμμα 9).

Διάγνωση	Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2015	
	Αριθμός κρουσμάτων	%
Ύποπτα	4	7,0
Πιθανά	1	1,0
Βεβαιωμένα	52	92,0
Σύνολο	57	100

Πίνακας 18: Κατηγορία κατάταξης κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου



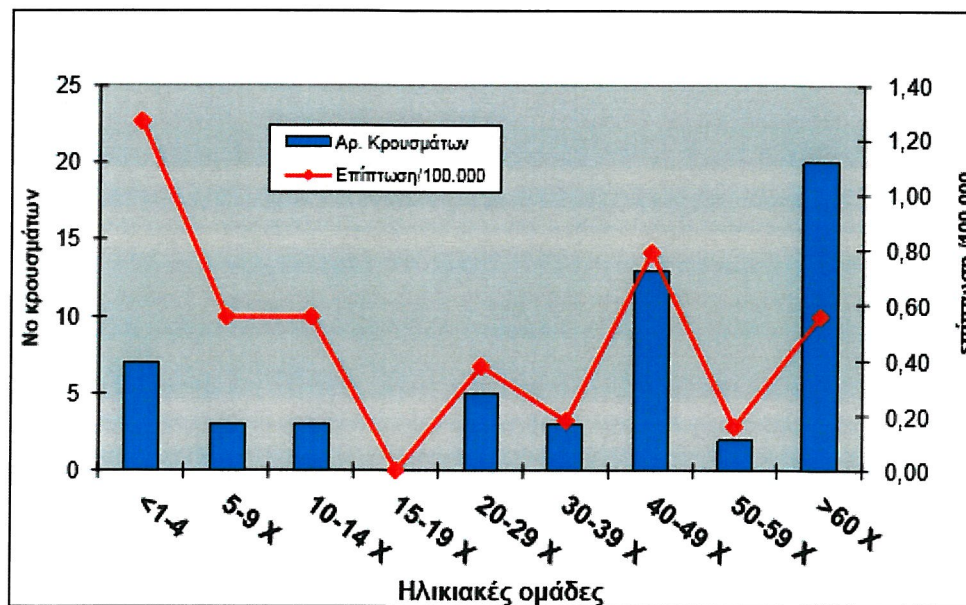
Διάγραμμα 9: Κατηγορία κατάταξης μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

Στο υψηλό ποσοστό των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων βοήθησε σε ένα σημαντικά μεγάλο βαθμό η εφαρμογή της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR). Ιδιαίτερα βοήθησε η εφαρμογή μιας νέας τεχνολογίας της

αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης -multiplex Fast PCR- όπου μειώθηκε σημαντικά ο χρόνος διερεύνησης των κρουσμάτων σε λιγότερο από 2 ώρες.

6.1.8 Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας και διαχρονική επίπτωση ανά ηλικία

Από τα 56 κρούσματα μηνιγγίτιδας από πνευμονιόκοκκο, που καταγράφησαν το 2015, η πλειοψηφία των κρουσμάτων αφορούσε ενήλικες άνω των 20 ετών (43/56, 76,8%) και κυρίως τις ηλικιακές ομάδες άνω 40-49 ετών (13/56 23,2%) και άνω των 60 ετών (20/56, 35,7%). Στη δε ηλικιακή ομάδα <1-4 χρόνων παρατηρείται μείωση (7/56, 12,5%) σε σχέση με τα προηγούμενα έτη. Τα υπόλοιπα 14 κρούσματα, κατανεμήθηκαν στις ηλικιακές ομάδες 5-39 ετών. Η επίπτωση ανά ηλικιακή ομάδα για το έτος 2015 φαίνεται στο διάγραμμα 10, ενώ ο αριθμός των κρουσμάτων και η διαχρονική επίπτωση ανά ηλικιακή ομάδα φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 19 για τα έτη 2006-2015.



Διάγραμμα 10. Αριθμός κρουσμάτων και επίπτωση πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας ανά ηλικία (2015)

ΕΤΟΣ/ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ	Νο κρουσμάτων (επίπτωση ανά 100,000 κατ)									
	<1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	>60	Σύνολο
2006	14 (2.69)	7 (1.16)	2 (0.27)	2 (0.24)	3 (0.17)	9 (0.66)	3 (0.21)	6 (0.04 5)	8 (0.33)	55 (0.5)
2007	16 (3.16)	12 (2.27)	5 (0.83)	2 (0.27)	4 (0.25)	2 (0.13)	2 (0.14)	7 (0.57)	9 (0.38)	59 (0.53)
2008	11 (2.11)	6 (1.16)	2 (0.36)	2 (0.33)	4 (0.25)	5 (0.29)	8 (0.51)	6 (0.43)	17 (0.66)	61 (0.55)
2009	8 1,54	9 1,74	4 0,72	2 0,33	3 0,37	7 0,80	5 0,64	10 1,43	23 0,89	71 (0,64)
2010	10 (1.98)	5 (0.95)	0	0	1 (0.12)	3 (0.38)	0	4 (0.63)	9 (0.38)	44 (0.42)
2011	9 (1,73)	3 (0,58)	4 (0,72)	1 (0,17)	2 (0,13)	7 (0,40)	4 (0,25)	6 (0,43)	10 (0,39)	46 (0,41)
2012	9 (1,73)	2 (0,39)	0	1 (0,17)	5 (0,31)	2 (0,11)	10 (0,63)	3 (0,22)	14 (0,54)	46 (0,41)
2013	11 (2,11)	2 (0,39)	1 (0,18)	0	2 (0,14)	2 (0,11)	5 (0,32)	7 (0,5)	15 (0,58)	45 (0,41)
2014	8 (1,54)	2 (0,39)	1 (0,18)	0	0	4 (0,23)	4 (0,25)	10 (0,72)	11 (0,42)	40 (0,36)
2015	7 (1,27)	3 (0,56)	3 (0,56)	0	5 (0,38)	3 (0,18)	13 (0,79)	2 (0,16)	20 (0,56)	56 (0,51)

Πίνακας 19: Αριθμός κρουσμάτων- διαχρονική επίπτωση πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε σχέση με την ηλικία (2006- 2015)

7.Συμπεράσματα

Η μηνιγγίτιδα οφείλεται συνηθέστερα σε βακτήρια και ιούς. Το πιο συχνό αίτιο είναι οι ιοί και σε αυτή την περίπτωση (ιογενής μηνιγγίτιδα) η πρόγνωση είναι καλή χωρίς να απαιτείται κάποια θεραπεία. Αντίθετα, στην περίπτωση που η μηνιγγίτιδα οφείλεται σε βακτήριο (βακτηριακή μηνιγγίτιδα) χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη ή και θάνατο. Τα συνηθέστερα βακτηριακά αίτια αποτελούν ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος και ο αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου b.

Η ιογενής μηνιγγίτιδα, είναι πιο ήπια και πιο συχνή από την προηγούμενη. Εμφανίζεται συχνότερα αργά το καλοκαίρι ή νωρίς το φθινόπωρο, σε παιδιά και νέους ενήλικες (<30 ετών). Η νόσηση αφορά κυρίως σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Το πιο συχνό αίτιό τους είναι οι εντεροϊοί. Τα συμπτώματά της διαρκούν από 7 έως 10 ημέρες και η πλήρης θεραπεία είναι πολύ πιθανή.

Τα συμπτώματα σχεδόν όλων των μορφών περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- Πυρετό με ρίγος
- Κεφαλαλγία
- Αυχενική δυσκαμψία
- Ναυτία και έμετο
- Φωτοφοβία

Άλλα συμπτώματα που μπορεί να συνυπάρχουν είναι:

- Αλλαγές του επιπέδου συνείδησης
- Οπισθότονος
- Ευερεθιστότητα /νευρικότητα στα παιδιά
- Ταχύπνοια

Η μηνιγγίτιδα είναι μια σημαντική αιτία πυρετού στα νεογνήνητα και πάντα διερευνάται.

Η έγκαιρη διάγνωση είναι το κλειδί της θεραπείας της μηνιγγίτιδας. Το καλό και πλήρες ιστορικό, καθώς και μια καλή κλινική εξέταση προσανατολίζουν τον θεράποντα ιατρό στη διάγνωση.

Η εργαστηριακή διάγνωση περιλαμβάνει τη μικροβιολογική εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, καλλιέργεια αίματος, ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Ως προς την πρόληψη περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- 1.Εμβολιασμός στην παιδική ηλικία έναντι του αιμόφιλου της ινφλουένζας (Hib) και του πνευμονιοκόκκου
- 2.Ο εμβολιασμός κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου (ορότυποι B και C) συστήνεται σε παιδιά μεταξύ 11 -12 ετών και εφήβους, που δεν έχουν εμβολιασθεί σε μικρή ηλικία, και ανοσοκατεσταλμένα παιδιά άνω των 2 ετών
- 3.Προληπτική χημειοπροφύλαξη στο στενό περιβάλλον πάσχοντα από μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα
4. Τήρηση των βασικών κανόνων υγιεινής

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί λοιπόν μια πολύ σοβαρή νόσο η οποία αν δεν διαγνωσθεί έγκαιρα μπορεί να έχει θανατηφόρο έκβαση. Είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε τη σπουδαιότητα της επείγουσας διάγνωσης και θεραπείας γιατί μόνο έτσι μπορεί να αντιμετωπιστεί άμεσα και αποτελεσματικά.

8.Βιβλιογραφία

1. American Academy of Pediatrics. (2006) Pneumococcal Infections. In: Pickering LK Ed. Red Book: Report of the Committee on infectious diseases, 27th ed. pp. 525-37.
2. American Public Health Association. (2008) Control of communicable diseases manual, 19th edition. Heymann DL ed. p. 412-14.
3. Antachopoulos C, Tsofia MN, Tzanakaki G, Xirogianni A, Dedousi O, Markou G, Zografou SM, Eliades A, Kirvassilis F, Kesanopoulos K, Roilides E. (2014) Parapneumonic pleural effusions caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in children immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 33(1): 81-83.
4. Αρσένη Α. (2000) Εξετάσεις υγρών σώματος, εκδ. Ζ.
5. Atkinson B, Gandhi A, Balmer P. (2016) History of meningococcal outbreaks in the United States. *Pharmacotherapy* 36(8): 880-892.
6. Bashir EI, Laundry M, Booy R. (2003) Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 88: 615-620.
7. Bilukha O, Rosenstein N. (2005) Prevention and control of meningococcal disease. *MMWR* 54:1-21.
8. Breathnach CS. (2014) Robert Whytt (1714-1766): from dropsy in the brain to tuberculous meningitis. *Ir J Med Sci* 183(3): 493-499.
9. Cartwright K. (2001) Microbiology and laboratory diagnosis. *Methods Mol Med* 67: 1-8.
10. Cassady K, Whitley R. (2002) Viral central nervous system. In: Richman D, Whitley R, Hayden F, *Clinical Virology*, 2nd Edition, ASM Press, Washington DC.
11. Centers for Disease Control and Prevention (1997) Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 46(RR10): 1-55.

12. Centers for Disease Control and Prevention (1999) Summary of Notifiable Diseases, United States, 1998. *MMWR* 47(53): 1-93.
13. Centers for Disease Control and Prevention (2006) Limited supply of meningococcal conjugate vaccine, recommendation to defer vaccination of persons aged 11-12 years. *MMWR* 55(20): 567-568.
14. Centers for Disease Control and Prevention. (2015) Use Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR* 64(41): 1171-1176.
15. Chavez- Bueno S, McCracken GH. (2005) Bacterial meningitis in children. *Paediatr Clin N Am* pp.795-810.
16. Clinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. (2003) Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J. Clin Virol* 26: 1-28.
17. Davidsen T, Koomey M, Tonjum T. (2007) Microbial genome dynamics in CNS pathogenesis. *Neuroscience* 145: 1375- 1387.
18. Dery M, Hasbun R. (2007) Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 9: 301-307.
19. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. (2006) Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 2409-2414.
20. Doran KS, Nizet V. (2004) Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. *Mol Microbiol* 54: 23-31.
21. Dorsett M, Liang SY. (2016) Diagnosis and treatment of Central Nervous System infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 34(4): 917-942.
22. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, Barreto ML. (2000) Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a Urabe- containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol* 151(5): 524-533.

23. Dubos F, Moulin F, Gadjos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, Raymond J, Breart G, Gendrel D, Chalumeau M. (2006) Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J. Pediatr* 149: 72-76.
24. Dumaidi K, Frantzidou F, Papa A, Diza E, Antoniadis A. (2006) Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005: Diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations. *J Clin Laborat Analys* 20: 177-183.
25. Dunne DW, Quagliarello V. (1993) Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine* 72(1): 1-10.
26. Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας (2015) Απολογισμός έργου έτους 2015.
27. Frantzidou F, Dumaidi K, Spiliopoulou A, Antoniadis A, Papa A. (2007) Echovirus 15 and autumn meningitis outbreak among children, Patras, Greece, 2005. *J Clin Virol* 40: 77-79.
28. Frantzidou F, Kamaria F, Dumaidi K, Skoura L, Antoniadis A, Papa A. (2008) Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 15(9): 995-997.
29. Gartzonika C, Vrioni G, Levidiotou S. (2005) Evaluation of a commercially available reverse transcription-PCR enzyme immunoassay (Enterovirus Consensus kit) for the diagnosis of enterovirus central nervous system infections. *Clin Microbiol Infect* 11(2): 131-137.
30. Haase MR. (2004) Acute bacterial meningitis in children. *J Pharmacy Practice* 17: 392-406.
31. Harrison LH, Mohan N, Kirkpatrick P. (2010) Meningococcal group A,C,Y, and W-135 conjugate vaccine. *Nat Rev Drug Discov* 9(6): 429-430.
32. Hasbun R, Bronze M. (2016) Meningitis. Available on: <http://emedicine.medscape.com/article/232915-overview#a2>. Updated: Feb 16, 2016
33. Honda H, Warren D. (2009) Central Nervous System infections: Meningitis and brain abscess. *Inf Dis Clin of North Am* 23(3): 609-623.

34. Huang SH, Stins MF, Kim KS. (2000) Bacterial Penetration across the blood-brain barrier during the development of neonatal meningitis. *Microbes Infect* 2: 1237-1244.
35. Κανελλακοπούλου Κ. (2009) «Άσηπτη μηνιγγίτιδα», Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Εκδ. Π. Χ. Πασχαλίδη. σελ: 471-476.
36. Kesanopoulos K, Tzanakaki G, Levidiotou S, Blackwell C, Kremastinou J (2005a), Evaluation of touch-down real-time PCR based on SYBR Green I fluorescent dye for the detection of *Neisseria meningitidis* in clinical samples. *FEMS Immunol Med Microbiol*. Mar 1;43(3):419-24
37. Kesanopoulos K, Tzanakaki G, Velegraki A, Tegos N, Caugant DA, Menounos P, KoureaKremastinou J, Levidiotou-Stefanou S. (2005b) Rapid molecular identification of *Neisseria meningitidis* isolates using the polymerase chain reaction followed by single-stranded conformation polymorphism analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 45(2): 143-149.
38. Kim KS. (2003) Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 4: 276-285.
39. King N. (2010) Brain abscess. Chapter 5, In: Bacterial infections of the central nervous system, Handbook of clinical neurology, Elsevier.
40. Leib SL, Täuber MG. (1999) Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 13:527-548.
41. Levidiotou S, Charalabopoulos K, Vrioni G, Chaidos A, Polysoidis K, Bourantas K, Stefanou D. (2004) Fatal meningitis due to *Listeria monocytogenes* in elderly patients with underlying malignancy. *Int J Clin Pract*. 58(3): 292-296.
42. Levidiotou S, Vrioni G, Tzanakaki G, Pappa C, Gesouli H, Gartzonika C, Papamichail D, Kremastinou J. (2006) Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in north-western Greece and implications for a vaccination programme. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 48(2): 179-182.
43. Logotheti M, Pogka V, Horefti E, Papadacos K, Giannaki M, Pangalis A, Sgouras D, Mentis A. (2009) Laboratory investigation and phylogenetic analysis of enteroviruses involved in an aseptic meningitis outbreak in Greece during the summer of 2007. *J Clin Virol* 46(3): 270-274.

44. Mandell, Douglas & Benett (2005) "Principles and Practice of Infectious Diseases", 6th ed.
45. Μαρμαράς Ν, Ξηρογιάννη Α, Κεσανόπουλος Κ, Τζανακάκη Τζ. (2015) «Ταυτόχρονη ανίχνευση οκτώ ορότυπων *Streptococcus pneumoniae* απευθείας σε βιολογικά υλικά με τη μέθοδο της stepdown multiplex PCR» Εφαρμοσμένη Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διαγνωστική, Μάρτιος 2015.
46. Maraki S, Samonis G, Galanakis E. (2010) Serotypes and susceptibilities of paediatric clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Crete, Greece, before and after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29(11): 1449-1451.
47. Maria BL, Bale JF. (2006) Infections of the nervous system. In: Menkes JH, Sarnat HS, Maria BL. Child Neurology Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia pp. 433- 555.
48. Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. (2016) Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 35(3):397-403.
49. Moorman J. (2004) Acute infections of the central nervous system: Meningitis and brain abscess. In: Gantz's manual of clinical problems in infectious disease, 6th Ed. pp.123-132.
50. Nau R, Bruck W. (2002) Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. Trends in Neurosciences 25: 38-45.
51. Nigrovic LE, Chiang VW. (2000) Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. Arch Pediatr Adolesc Med 154: 817-821.
52. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. (2002) Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. Pediatrics 110: 712- 719.

53. O'Brien KL, Santosham M. (2004) Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol* 159: 634-644.
54. Parikh V, Tucci V, Galwankar S. (2012) Infectious of the nervous system. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2(2): 82-97.
55. Paximadi E, Karakasiliotis I, Bolanaki E, Krikelis A, Markoulatos P. (2007) Vaccine derived bi- and multi-recombinant Sabin strains. *Virus Genes* 541-548.
56. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, et al. (2003) Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med* 349: 435-45.
57. Sagher O, Leveque JC. (2004) Surgical management of central nervous system infections. In: *Infectious of the Central Nervous System*, 3rd Ed, Lippincott Williams & Wilkins.
58. Schutze GE, Mason EO, Barson WJ. (2003) Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J* 34: 435-45.
59. Shih R, Koeller K. (2015) Bacterial, fungal and parasitic infections of the central nervous system: Radiologic-pathologic correlation and historical perspectives. *RSNA* 35: 1141-1169.
60. Siafakas N, Markoulatos P, Levidiotou-Stefanou S. (2004) Molecular identification of enteroviruses responsible for an outbreak of aseptic meningitis; implications in clinical practice and epidemiology. *Mol Cell Probes*. 18(6): 389-398.
61. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PG. (2010) Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 17:999-e57.
62. Stellrecht KA, Harding I, Woron AM, Lepow ML, Venezia RA. (2002) The impact of an enteroviral RT-PCR assay on the diagnosis of aseptic meningitis and patient management. *J. Clin Virol* 25 (Suppl 1): S19-S26.
63. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. (2007) Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369: 2196-2210.

64. Stephens DS. (2007) Conquering the Meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 31: 3-14.
65. Syrogiannopoulos GA, Mitselos CJ, Beratis NG. (1995) Childhood bacterial meningitis in Southernwestern Greece: a population-based study. *Clin Infect Dis* 21: 1471-3.
66. Tapiainen T, Prevots R, Izurueta H. (2007) Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25: 5793- 5802.
67. The College of Physicians of Philadelphia. (2010) Meningococcal Disease. History of vaccines.
68. Thomas KE, Hasbun R, Jeckel J, Quagliarello VJ. (2002) The diagnostic accuracy of Kerning's Sign, Brudzinski's Sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 35: 46-52.
69. Tunkel AR, Hartman B, Kaplan S, Kaufman B, Roos K, Scheld M, Whitley R. (2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Inf Dis* 39(9): 1267-1284.
70. Tunkel AR, Scheld WM. (1993) Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 6: 118-136.
71. Tunkel AR, Scheld WM. (2005) Acute Meningitis in *Principles & Practice of Infectious Diseases*, Mandell Douglas and Bennett's, 6th Edition, pp. 1083-1098.
72. Tuomanen E. (1996) Entry of pathogens into the central nervous system, *FEMS Microbiology Reviews* 18: 289-299.
73. Tyler KL. (2010) A history of bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol* 95: 417-433.
74. Tzanakaki G, Hong E, Kesanopoulos K, Xirogianni A, Bambini S, Orlandi L, Comanducci M, Muzzi A, Taha MK. (2014) Diversity of greek meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage of the 4CMenB meningococcal vaccine. *BMC Microbiology* 14:111.

75. Van Deuren M, Brandtzaek P, Van der Meer JW. (2000) Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microb Rev.* 13(1): 144-166.
76. Vilarrasa N, Prats A, Pujol M, Gason A, Viladrich FF. (2002) *Streptococcus bovis* meningitis in a healthy adult patient. *Scand J Infect Dis* 34(1): 61-62.
77. Weber JR, Tuomanen EI. (2007) Cellular damage in bacterial meningitis: an interplay of bacterial and host driven toxicity. *J. Neuroimmunol* 184: 45-52.
78. Xirogianni A, Tzanakaki G, Karagianni E, Markoulatos P, Kourea-Kremastinou J. (2009) Development of a single-tube polymerase chain reaction assay for the simultaneous detection of *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus* spp. directly in clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 63(2): 121-126.