

Matija Kiker¹

Smrtonosni glavobol

41 let star moški je bil v decembru leta 2023 sprejet v ambulantno nujne medicinske pomoči zaradi tri dni trajajoče vročine, glavobola, bruhanja, otrdelosti v vratu in izčrpanosti. Ob pregledu ga je spremljala žena, ki je povedala, da je bolnik po poklicu turistični vodič, zato v sklopu svoje zaposlitve veliko potuje. Pred enim tednom se je vrnil s potovanja v Kongo. Dan pred pregledom je imel vročino, tresla ga je mrzlica. Tožil je za glavobolom, motila ga je svetloba, ponoči je trikrat bruhal. Zjutraj je žena opazila, da je bil zaspan, zmedeno je odgovarjal na vprašanja, opazila je pojav izpuščaja po koži. Bolnik je bil pred dvema letoma udeležen v prometni nesreči, po kateri so mu zaradi topih poškodb trebuha odstranili vranico. Bil je cepljen po programu za vse nalezljive bolezni v otroštvu, v odrasli dobi pa se ni več cepil, ker je nasprotoval cepljenju. Profilaktične antibiotike, ki so mu jih predpisali po odstranitvi vranice, je zavrnil, prav tako na potovanju v Kongu ni jemal antimalarične zaščite. Alergij ni navajal, redno ni jemal nobenih zdravil. Bolnik ni bil kadilec, priložnostno je užival alkohol.

Ob sprejemu je bil bolnik somnolenten, na klic se je zbudil in odgovarjal na enostavna vprašanja, bil je neorientiran v času in prostoru. Imel je krvni pritisk 90/50 mmHg, telesno temperaturo 39,1 °C, srčno frekvenco 107 utripov/min, frekvenco dihanja 18/min, saturacijo hemoglobina brez dodanega kisika 97%. Na koži trebuha bolnika je bil viden petehialen izpuščaj, ki se je širil na prsi in stegna, ob pritisku ni pobledele. Dihanje je bilo čisto, srčna akcija ritmična in tahikardna. Trebuh je bil palpatorno boleč, nekoliko napet, brez tipnih patoloških rezistenc. Ob pasivni antefleksiji glave bolnika leže je ta navajal hudo bolečino v vratu, hkrati je ob manevru refleksno pokrčil obe nogi.

Ob sprejemu v bolnišnico so bolniku izvedli osnovne laboratorijske preiskave krvi. Krvna slika je pokazala povišano število levkocitov (19×10^9 celic/l); koncentracija glukoze v krvi je znašala 5,6 mmol/l; prisotno je bilo povišanje ravni C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP; 147 mg/l), prokalcitonina (34 µg/l). Iztirjeni so bili testi koagulacije, prisotna je bila okvara ledvičnega in jetrnega delovanja. V sklopu nadaljnje diagnostične obravnave so pri bolniku izvedli lumbalno punkcijo, likvor je bil moten (levkociti v likvorju 2.250×10^6 celic/l, glukoza 1,2 mmol/l, beljakovine 2,5 g/l). Bolnik je bil sprejet v enoto intenzivne medicine, kjer je prejemal antibiotično in podporno zdravljenje. Zaradi bolečin v trebuhu in vztrajne hipotenzije je bilo opravljeno tudi CT trebuha, na katerem so bile vidne krvavitve v obe nadledvični žlezi. Kljub intenzivnemu zdravljenju je bolnik tretji dan v bolnišnici umrl.

Vprašanja

1. Kaj je delovna diagnoza?
2. Kaj v anamnezi kaže na to diagnozo?
3. S katerimi preprostimi mikrobiološkimi metodami bi v odsotnosti bolj napredne mikrobiološke diagnostike lahko z visoko zanesljivostjo določili povzročitelja?
4. Kako bi potrdili diagnozo z uporabo sodobnih preiskovalnih metod?
5. Kakšno je zdravljenje za najverjetnejšo diagnozo?
6. Ali obstaja profilaksa za to stanje?
7. Kateri sindrom se je glede na dane podatke pri bolniku najverjetneje razvil?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Matija Kiker, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matija.kiker@medrazgl.si

Odgovori

1. Delovna diagnoza je meningokokni meningitis. Pozročitelj tega stanja je *Neisseria (N.) meningitidis* oz. meningokok. Gre za po Gramu negativno aerobno diplokokno bakterijo iz rodu najserij, ki je velikokrat del normalne mikrobiote v nosno-žrelnem predelu ter se preneša le med ljudmi (nima živalskega rezervoarja). Ima polisaharidno kapsulo, ki se nahaja v 12 oblikah (12 serotipov bakterije). Običajno prisotnost *N. meningitidis* v nosno-žrelnem predelu ne povzroča težjih zapletov (do 10 % ljudi je nosilcev). Kljub temu pa lahko, predvsem v rizičnih skupinah (novorojenčki do prvega leta starosti, starejši in imunokompromitirani), okužba povzroča meningokokcemijo (prisotnost meningokoka v krvi), pljučnico, septični artritis, perikarditis, uretritis in najpogosteje gnojni meningitis (t. i. meningokokni meningitis) (1). Bakterija se prenaša predvsem kapljično, lahko pa tudi aerosolno. Za prenos so ugodni zaprti prostori in tesni telesni stiki. Razsoj bakterije po telesu je hematogen (2).

2. Iz opisa lahko razberemo, da ima bolnik splošne znake vnetja/okužbe; vročino, glavobol in povišano srčno frekvenco. Na bakterijsko okužbo nakazujejo povišani vnetni parametri (CRP, prokalcitonin, število levkocitov).

V diagnozo meningitisa nas usmeri otrdelost in bolečina v vratu, glavobol, motnja zavesti, preobčutljivost na svetlobo in refleksno pokrčenje nog ob pasivni fleksiji vratu (t. i. Brudzinskijev znak oz. Brudzinskijev refleks, kjer preiskovanec, ki leži na preiskovalni mizi, ob pasivni fleksiji vratu refleksno skrči obe nogi; gre za enega izmed t. i. pozitivnih meningealnih znakov, torej znakov, ki nakazujejo na prisotnost meningitisa) (3). Bakterijski meningitis oz. vnetje možganskih ovojnic je stanje, pri katerem bakterije vdrejo v možganske ovojnice, predvsem pajčevnico (lat. *arachnoidea*) in žilnico (lat. *pia mater*) in tam povzročajo vnetje. Zaradi otekanja povzročajo povečanje znotrajlobanjskega tlaka in tlaka v kanalu hrbtenjače, kar povzroča glavobol in bolečino ter otrdelost v vratu (predvsem ob nagibanju glave naprej – antefleksiji). Vnetje lahko kasneje preide na parenhim možganov in v možganske ventrikle, kar imenujemo encefalitis oz. ventrikulitis. Meningitis je urgentno stanje, ki potrebuje takojšno prepoznavo in zdravljenje. Za potrditev vnetja v osrednjem živčevju je treba opraviti lumbalno punkcijo. Moten ali gnojen likvor je značilen za gnojni meningitis, ki ga povzročajo piogene bakterije. Pri gnojnem meningitisu je število levkocitov v likvorju močno povišano ($1.000\text{--}5.000 \times 10^6$ celic/l, prevladujejo nevtrofilci), koncentracija likvorske glukoze je zmanjšana, koncentracija beljakovin povečana (4).

Zgolj na podlagi klinične slike še ne moremo sklepati o povzročitelju. Na meningokok nas usmeri podatek, da je bolnik pred kratkim potoval v Kongo. Demokratična republika Kongo je namreč država podsaharske Afrike, ki je imenovana tudi »meningitisni pas« zaradi pogostih epidemij okužb z *N. meningitidis* (5). Potovanje v to območje predstavlja tveganje za meningokokne okužbe in nas v diferencialni diagnozi usmeri k meningokoku.

Za invazivne okužbe z *N. meningitidis* je prav tako značilen izpuščaj na trebuhu, ki se širi na prsi in stegna. Izpuščaj je petehialen in je prikazan na sliki 1. Gre za drobne krvavitve v ravni kože (se ne bočijo navzven), ki ob pritisku ne pobledijo (znan je preprost »test s kozarcem«, kjer preiskovalec pritisne prozoren kozarec ob izpuščaj bolnika in opazuje, ali ta pobledi ali ne – v primeru petehij izpuščaj ostane enake barve).



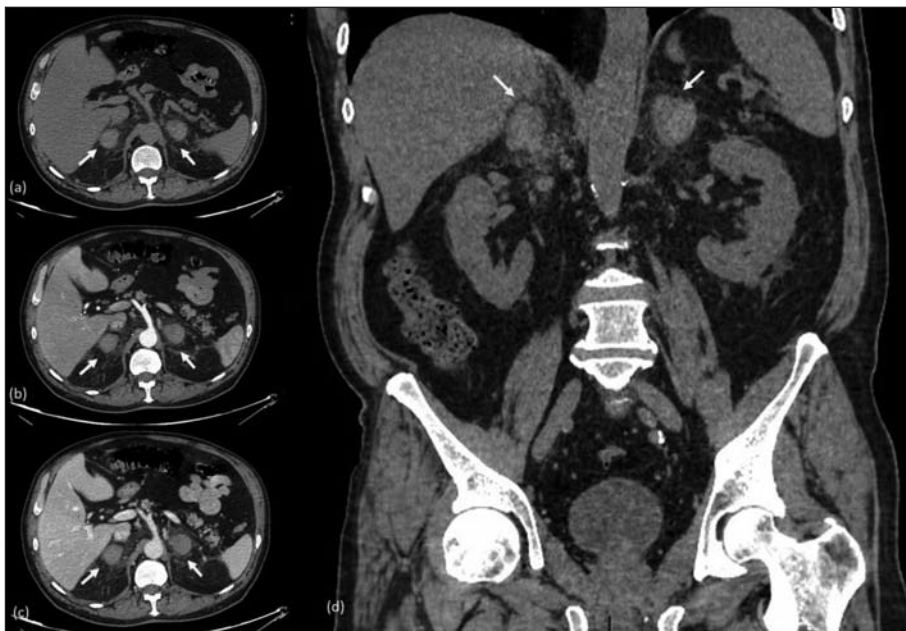
Slika 1. Petehialni izpuščaji po celem trupu, značilni za okužbo z *Neisseria meningitidis* (slika je simbolična) (7).

Na mikroskopski ravni so petehije krvavitve v usnjico, ki so posledica trombocitopenije, disfunkcije trombocitov, motenj koagulacije in/ali izgube žilne integritete – kar pogosto povzroči okužba z *N. meningitidis*. Podoben izpuščaj lahko povzročajo tudi druge bolezni in poškodbe, vendar je kljub temu prisotnost petehialnega izpuščaja zelo močan pokazatelj okužbe z *N. meningitidis* (6).

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (imunokompromitiranih) okužba z *N. meningitidis* lahko poteka fulminantno (1). V anamnezi zasledimo, da so našemu bolniku pred dvema letoma odstranili vranico, parenhimski organ imunskega sistema, odsotnost katerega oslabi imunski sistem, zlasti se poveča tveganje za okužbe z bakterijami, ki imajo polisaharidno ovojnico (*N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipa b). Bolnik je odklonil tudi vso profilakso (cepljenja in kemo-profilakso v obliki antibiotikov), ki se po splenektomiji svetuje za preprečevanje življenjsko ogrožujočih okužb – to govori v prid diagnozi meningokoknega meningitisa, čeprav je bolnik odrasla oseba.

3. Prisotnost *N. meningitidis* bi z visoko zanesljivostjo lahko določili s pregledom razmaza likvorja, obarvanega po Gramu. V razmazu bi opazili prisotnost levkocitov in po Gramu negativnih diplokokov v obliki kavnega zrna. Ta diagnostična metoda sicer ni najbolj občutljiva, je pa zelo hitra in nas lahko usmeri k izbiri pravilnega zdravljenja. Zelo pomembno je tudi, da likvor kultiviramo in povzročitelja osamimo v čisti kulturi za natančno prepoznavo, določitev odpornosti proti antibiotikom in dodatne epidemiološke analize. Med klasičnimi prepoznavnimi testi je za *N. meningitidis* značilna sposobnost razgradnje (fermentacije) glukoze in maltoze (8, 9). Vzorec likvorja bi pridobili z lumbalno punkcijo (kot so ga v našem primeru).

4. V sodobni klinični praksi bi za hitro etiološko potrditev diagnoze uporabili enega izmed testov na osnovi verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), kjer s podvajanjem nukleotidnih zaporedij, specifičnih za *N. meningitidis*, z visoko občutljivostjo in specifičnostjo dokažemo prisotnost mikroorganizma v vzorcu likvorja. Dandanes pogosto uporabljamo sindromsko diagnostiko, pri kateri v enem testu sočasno dokazujemo najpogostejše povzročitelje posameznega sindroma (npr. meningitisa) (9). Hitrost teh testov je primerljiva s hitrostjo biokemične analize likvorja ali pregleda razmaza likvorja, obarvanega po Gramu, in je bistveno hitrejša od klasične kulture in razpoznavne.
5. Zaradi resnosti stanja se bolnikom s kliničnimi znaki gnojnega meningitisa in/ali meningokokcemije takoj uvede izkustveno antibiotično zdravljenje. Uporabijo se cefalosporini tretje generacije (npr. cefotaksim, ceftriakson) v visokih odmerkih in v parenteralni obliki. Bolniki z gnojnim meningitisom tik pred ali hkrati z antibiotikom prejmejo tudi glukokortikoid deksametazon, ki zmanjšuje vnetni odziv v osrednjem živčevju (10). Po mikrobiološki potrditvi diagnoze meningokoknega meningitisa nadaljujemo z antibiotičnim zdravljenjem glede na občutljivost bakterij. Najpogosteje zdravimo s ceftriaksonom ali penicilinom (zdravljenje pri obeh traja 7 dni), pri obeh se uporabijo parenteralna aplikacija (10, 11). Ostale zaplete zdravimo podporno.
6. Za preprečevanje meningokoknega meningitisa obstajata kemoprofilaksa in cepljenje. Kemoprofilaksa se uporablja pri osebah, ki so bile v stiku z okuženo osebo; najpogosteje se uporablja antibiotik rifampin, včasih pa tudi ciprofloksacin ali ceftriakson. Kemoprofilaksa se redko uporablja za osebe, ki tvegane stika niso imele. Cepljenje se uporablja predvsem za otroke, osebe v rizičnih skupinah (npr. imunokompromitirani, vojaki) in osebe, ki potujejo oz. bivajo na endemičnih področjih (11). Poznamo več cepiv za *N. meningitidis*, najpogosteje se uporabljajo MenACWY (odpornost na seve A, C, W, Y), MenB (odpornost na sev B) in večvalentno cepivo MenABCWY (12).
7. Pri bolniku je prišlo do razvoja Waterhouse-Friderichsenovega sindroma (WFS). Za WFS so značilni vročina, izpuščaji (petehije in purpura), slabost (bruhanje), bolečine v sklepih in mišicah, koagulopatije in šok (13, 14). WFS se največkrat razvije kot posledica okužbe (najpogosteje z *N. meningitidis*, manj pogosto pa tudi z drugimi bakterijami), lahko pa kot posledica antikoagulantnega zdravljenja, poškodbe, pooperacijskih zapletov ali v sklopu antifosfolipidnega sindroma (13, 15). WFS je posledica nadledvične insuficience, ki jo povzročijo poškodbe žilne stene (v primeru okužbe jo povzročijo mikroorganizmi v sklopu sistemskega razsoja), posledica katere je zvečana propustnost žilja in krvavitve – krvavitev v nadledvično žlezo, kar povzroča okvaro (in nekrozo) celic nadledvične žleze in zaustavi izločanje hormonov. To vodi v adrenalno krizo, ki brez zdravljenja vodi v smrt zaradi šoka. Stanje zdravimo z nadomeščanjem hormonov, ki jih v fizioloških razmerah izloča nadledvična (mineralokortikoidi, glukokortikoidi), v hujših primerih pa še s transfuzijo krvi in angioplastično terapijo. Prav tako zdravimo tudi vzrok za nastanek WFS (v primeru okužbe z *N. meningitidis* antibiotično zdravljenje) (14).
Pri našem bolniku na WFS nakazujejo povišana telesna temperatura, izpuščaji in okužba z *N. meningitidis*. Nedvomno pa prisotnost WFS potrjuje krvavitev v nadledvični žlezi, vidna na CT (slika 2). CT je namreč glavno diagnostično orodje za ugotavljanje WFS (13). Razvoj tega sindroma pri našem bolniku bi lahko bil eden od poglavitnih vzrokov za njegovo smrt.



Slika 2. CT trebuha osebe z Waterhouse-Friderichsenovim sindromom. Z puščicami so označene nadledvične žleze. Na sliki so prikazani različni prerezi: aksialni prerez brez dodanega kontrastnega sredstva (a); aksialni prerez z dodatkom kontrastnega sredstva, arterijska faza (b); aksialni prerez z dodatkom kontrastnega sredstva, venska faza (c); koronarna ravnina brez dodanega kontrastnega sredstva (d) (16).

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem dr. Samu Jeverici in doc. dr. Lei Papst za strokovno pomoč in nasvete ob pripravi tega diagnostičnega izziva.

VIRI IN LITERATURA

1. CDC: Meningococcal Disease [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/meningococcal/vaccines/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fvpd%2Fmening%2Fpublic%2Findex.html
2. Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
3. Stribos MP, Jones EB. Brudzinski Sign [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Aug 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53991/>
4. Hoffman O, Weber RJ. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2 (6): 1–7. doi:10.1177/1756285609337975
5. Nguyen N, Ashong D. Meningococcal Disease (Neisseria meningitidis Infection) [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
6. McGrath A, Barrett M]. Petechiae [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482331/>
7. Riordan FAI, Thomson APJ, Sills JA, et al. Lesson of the week: Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. *BMJ*. 1996; 313 (7067): 1255–6. doi: 10.1136/bmj.313.7067.1255
8. Rouphael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: Biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012; 799: 1–20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_1
9. Diallo K, Feteih VF, Ibe L, et al. Molecular diagnostic assays for the detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*. 2021; 65: 103274. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103274
10. NIJZ: Meningokokni meningitis [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ); c2022 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/meningokokni-meningitis/>
11. Medscape: Meningococcal meningitis treatment & management [internet]. New York: Medscape; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: [https://emedicine.medscape.com/article/1165557-treatment#:~:text=Currently%2C%20a%20third-generation%20cephalosporin,alternatives%20therapies%20\(IDSA%20guidelines\).](https://emedicine.medscape.com/article/1165557-treatment#:~:text=Currently%2C%20a%20third-generation%20cephalosporin,alternatives%20therapies%20(IDSA%20guidelines).)
12. CDC: Meningococcal Vaccination [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/index.html>
13. Sonavane A, Baradkar V, Salunkhe P, et al. Waterhouse-Friderichsen syndrome in an adult patient with meningococcal meningitis. *Indian J Dermatol*. 2011; 56 (3): 326–8. doi: 10.4103/0019-5154.82496
14. Cleveland Clinic: Waterhouse-Friderichsen syndrome [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/25021-waterhouse-friderichsen-syndrome>.
15. Franco-Paredes, C. Waterhouse-Friderichsen Syndrome. In: *Core Concepts in Clinical Infectious Diseases*. London: Elsevier; 2016. p. 201–10.
16. Angeli ML, Del Ciello A, Dell'Atti C, et al. Multimodality imaging findings in Waterhouse-Friderichsen syndrome: A case report and a short literature review. *Radiation*. 2022; 2 (4): 303–10. doi: doi.org/10.3390/radiation2040023