

LOŽISKOVÉ NITROLEBNÍ PROCESY INFEKČNÍ ETIOLOGIE

MUDr. Dita Smíšková

1. infekční klinika, 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Ložiskové nitrolební infekce nejsou časté, ale nejsou-li včas a adekvátně léčeny, ohrožují život pacienta. Intrakraniální ložiskové infekce vznikají nejčastěji přestupem zánětu z oblasti středouší a vedlejších dutin nosních. Etiologie bývá bakteriální, u imunokompromitovaných pacientů nabývají na významu také mykotická a parazitární agens. Léčba je obvykle kombinací dlouhodobé terapie antibiotiky a neurochirurgického zákroku.

Klíčová slova: ložiskové infekce CNS, mozkový absces, subdurální empyem, epidurální absces, intrakraniální tromboflebitida.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 134–137

Intrakraniální infekce probíhají ve většině případů pod obrazem meningitidy či difúzní encefalitidy, ložiskové postižení je mnohem méně časté. Závažnost fokálně probíhajících infekcí spočívá v jejich obtížné diagnostice a špatné prognóze, nejsou-li včas a adekvátně léčeny.

Infekční ložisko se může nacházet přímo v mozkovém parenchymu jako mozkový absces nebo encefalitida, v oblasti mozkových obalů – subdurální empyem a epidurální absces, zánětem může být postižen cévní systém CNS. K poškození tkáně CNS dochází přímou destrukcí parenchymu, zvýšením intrakraniálního tlaku nebo poruchou cévního zásobení mozku.

Mozkový absces

Incidence je udávána 0,3/100 000 obyvatel, v rozvojových zemích přibližně dvojnásobná. Mortalita se v současné době pohybuje mezi 0–25 %.

Patogeneze

Nejčastějším mechanismem vzniku abscesu je přestup infekce z přilehlého ložiska zánětu, nejčastěji ze středouší a paranazálních dutin. Méně častým zdrojem je dentální absces. Při přestupu infekce ze středouší nebo z mastoideálního výběžku se absces většinou nachází v temporálním laloku, méně často v oblasti mozečku nebo mozkového kmene. Z frontálních a ethmoidálních dutin se infekce šíří do frontálního laloku, při postižení sfenoidálních dutin se absces obvykle tvoří ve frontálním a temporálním laloku, v oblasti hypofýzy. Dalším mechanismem vzniku abscesu je přenos hematogenní cestou z ložiska infekce jinde v organismu. Tímto ložiskem může být hnisavý proces v plicích, levostranná infekční endokarditida, může být komplikací u pacientů s plicní arteriovenózní malformací nebo cyanotickou srdeční vadou. Při hematogenním šíření bývají ložiska často vícečetná.

Patofyziologie

V oblasti budoucího abscesu zpočátku probíhá cerebritida, charakterizovaná zvýšenou koncentrací polymorfonukleárních leukocytů. Postupně během několika dnů až týdnů dochází v centru zánětu k nekróze a kolivaci a následně k reaktivnímu zmnožení astroglie a fibroblastů, které obklopují tuto oblast tkáňové destrukce. Výsledkem celého procesu je zralý absces, obsahující hnis a ohraničený dobře vaskularizovanou membránou. U chronických abscesů může tato membrána dosahovat tloušťky až několik milimetrů.

U chronických abscesů může tato membrána dosahovat tloušťky až několik milimetrů.

Etiologie

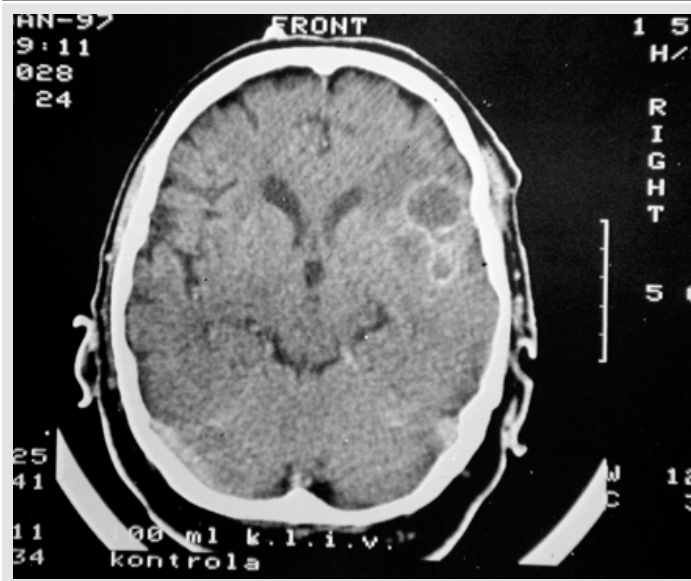
A. Etiologická agens u imunokompetentních pacientů

Nejčastějším vyvolatelem mozkových abscesů u imunokompetentních pacientů bývají bakteriální

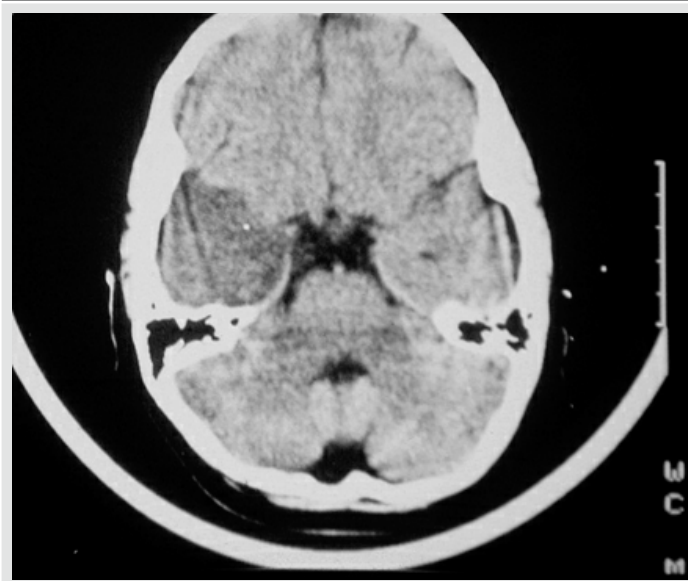
Tabulka 1. Empirická terapie mozkového abscesu v souvislosti s predispozicemi a pravděpodobnými patogeny

Predispozice	Pravděpodobný patogen	Empirická terapie
otitida, mastoiditida	streptokoky <i>Bacteroides</i> spp. Enterobacteriaceae	metronidazol + 3. generace cefalosporinů
paranazální sinusitida	streptokoky <i>Bacteroides</i> spp. Enterobacteriaceae <i>Staphylococcus aureus</i>	metronidazol + 3. generace cefalosporinů
dentální absces nebo zákrok v dutině ústní	streptokoky <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.	penicilin + metronidazol
penetrující trauma lebky nebo neurochirurgický zákrok	<i>Staphylococcus aureus</i> Koaguláza negativní stafylokoky Enterobacteriaceae streptokoky <i>Pseudomonas</i> spp.	protistafylokokový penicilin nebo vankomycin + 3. generace cefalosporinů
cyanotická srdeční vada	streptokoky <i>Haemophilus</i> spp.	3. generace cefalosporinů
plicní absces, empyem, bronchiektázie	streptokoky <i>Nocardia</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.	penicilin nebo cefalosporin 3. generace + metronidazol trimetoprim-sulfametoxazol při suspekci na nokardiozu
bakteriální endokarditida	viridující streptokoky <i>Staphylococcus aureus</i> enterokoky Enterobacteriaceae	aminopenicilin s inhibítorem betalaktamáz + gentamicin
defekt buněčné imunity	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Nocardia</i> spp.	Sulfadiazin+ pyrimetamin Trimetoprim-sulfametoxazol
neutropenie	Enterobacteriaceae Mykotická agens (<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.)	3. generace cefalosporinů Meropenem Amfotericin B

Obrázek 1. Mozkový absces v levém temporálním laloku – komplikace purulentního zánětu středouší



Obrázek 2. Ložisko nekrotizující herpetické encefalitidy v pravém temporálním laloku



infekce. Z abscesů jsou nejčastěji izolovány viridující streptokoky, běžná součást flory dutiny ústní. V 10–15% případů je příčinou infekce *Staphylococcus aureus*, zejména u pacientů s infekční endokarditidou a po lebečním traumatu. Ve 40–100% případů bývají součástí abscesové flory anaerobní bakterie (*Bacteroides* a *Prevotella* sp.). Gramnegativní bakterie (*Proteus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp.) jsou příčinou abscesu zejména u pacientů s ložiskem infekce ve středouší, po neurochirurgických operacích a kraniotraumatech. U 30–60% případů je etiologie polymikrobiální.

U cestovatelů, vracejících se z endemických oblastí, může být příčinou mozkového abscesu larvální forma *Taenia solium*, některé améby, *Schistosoma* spp. a další parazitární infekce.

B. Etiologická agens u imunosuprimovaných pacientů

Z bakteriálních agens se častěji než u imunokompetentních uplatňují gramnegativní bakterie a *Listeria monocytogenes*. Hematogenní cestou se z primárního ložiska, které je obvykle v plicích, v dutině břišní nebo v malé pánvi, šíří aktinomykóza. Některé abscesy se mohou tvořit u pacientů s defektem buněčné imunity (HIV infekce, pacienti po orgánové transplantaci).

V této skupině pacientů je třeba vždy myslet na možnost invazivní mykotické infekce. Nejčastějším mykotickým agens je *Candida* sp. Riziko je vyšší u pacientů s malignitou, neutropenií, HIV infekcí, kortikoterapií, širokospektrou antibiotickou léčbou, dlouhodobě zavedeným centrálním žilním katétre, diabetem, s rozsáhlejšími popáleninami nebo u nedonošených novorozenců. Aspergilové infekce se nejčastěji vyskytují ve skupině hematologicko-

kých pacientů. Primární ložisko se obvykle nachází v plicích, vzácněji v paranasálních dutinách. Pro mukormykózu je typická výrazná invazivita a současně postižení venózních splavů.

U HIV pozitivních pacientů s těžkým imunodeficiem mohou být ložiskové změny způsobeny kryptokoky a *Toxoplasma gondii*.

Klinické příznaky

Obtížnost diagnostiky ložiskových zánětlivých procesů spočívá kromě jiného v rozmanitosti klinických projevů. Průběh infekce může být velmi pozvolný, ale také fulminantní. Většina pacientů udává bolest hlavy, ale klasická triáda horečky, bolesti hlavy a ložiskového neurologického nálezu je patrná u méně než 50% případů. Zvláště pacienti s imunodeficiencí, kde často chybí zánětlivá odpověď imunitního systému, jsou afebrilní i při pokročilém nálezu v CNS.

Do klinického obrazu patří příznaky celkové, tedy poruchy vědomí, kvalitativní či kvantitativní, nauzea, zvracení, meningeální dráždění. Dále pak příznaky ložiskové léze, která může být iritační ve formě epileptických záchvatů, nebo zániková s rozvojem například hemiparézy a dalších příznaků vyplývajících z lokalizace abscesu.

Pro některá agens jsou kromě již vyjmenovaných specifické další příznaky. Při mozkové aspergilóze se v terminálních cévách vytvářejí tromby, což vede ke klinickému obrazu cévní mozkové příhody. Horečka a známky meningeálního dráždění často nejsou přítomné. Pro CNS toxoplazmózu je typická afinita k oblasti bazálních ganglií a mozko-
vého kmene, onemocnění se může projevit extrapyramidovými příznaky a připomínat Parkinsonovu nemoc. U HIV pozitivních pacientů je průběh ob-

vykle plíživý, s postupně narůstajícími bolestmi hlavy, s poruchami osobnosti, letargií, horečkou hubnutí.

Diagnostika

Základní úlohu v diagnostice mozkových abscesů hrají zobrazovací metody, konkrétně CT a MRI. Dříve prováděná vyšetření jako ventrikulografie, pneumoencefalografie nebo angiografie jsou dnes využívána mnohem méně. Vyšetření CT s podáním kontrastní látky dobře zobrazuje lokalizaci, velikost a většinou i počet abscesových ložisek. Tímto vyšetřením lze současně diagnostikovat sinusitidu, otitidu nebo mastoiditidu. Absces je po podání kontrastní látky zobrazen jako ložisko s hypodenzním centrem a silně se sytící prstencovitou membránou (obrázek 1). Ve stadiu cerebritidy, časně fáze abscesu, se membrána nezobrazuje. Ložisko může být obklopeno hypodenzní zónou mozkového edému. CT vyšetření se využívá i k hodnocení úspěšnosti terapie. Jednou z hlavních výhod je také možnost provedení stereotaktické aspirace abscesu pod CT kontrolou. Touto metodou je získán materiál k mikrobiologickému vyšetření, které je podstatné pro volbu antibiotické terapie. Ještě přesnější zobrazení mozkového abscesu přináší MRI. Při podezření na tuto diagnózu se stává metodou volby. Umožňuje lépe diferencovat i časná stadia abscesu, která na CT snímcích ještě nemusí být patrná. Dobře odlišuje mozkový edém od přilehlé tkáně. Je využívána i při stereotaktické aspiraci ložiska.

Laboratorní vyšetření nebývají pro diagnózu mozkového abscesu příliš specifická. Mírné zvýšení zánětlivých parametrů bývá časté, ale u pacientů s protrahovaným průběhem nebo oslabenou

imunitní odpovědi nemusí být přítomno. Lumbální punkce je kontraindikována při známkách nitrolební hypertenze. Je-li provedena, je v likvoru mírná pleocytóza a vyšší hodnota bílkoviny, kultivace likvoru bývá obvykle sterilní.

Zásadní význam má mikrobiologické vyšetření aspirátu z abscesu.

Terapie

Léčba mozkových abscesů je obvykle kombinací chirurgického zákroku a dlouhodobé terapie antibiotiky. V časném stadiu, dříve než se vytvoří typická abscesová dutina s membránou, nebo jsou-li abscesy drobné a mnohočetné, je indikována empirická terapie antibiotiky. Má-li již absces vytvořenou membránu, je za současné antibiotické terapie prováděna excize, drenáž nebo aspirace abscesu.

Terapie antibiotiky je zahajována ihned po stanovení diagnózy, obvykle tedy bez znalosti výsledků mikrobiologických vyšetření. Je nutno vzájemně zhodnotit již nalezené možné zdroje infekce, predispozice pacienta, zejména jeho imunologický status a výsledky kultivačních nálezů z jiných materiálů (hemokultury a podobně). Doporučená délka léčby antibiotiky je 4–8 týdnů. U pacientů s nitrolební hypertenzí je indikována antiedematózní terapie. Vždy je podávána antikonvulzivní profylaxe.

Tabulka 1 uvádí nejčastější etiologická agens u jednotlivých rizikových faktorů a jejich empirickou terapii.

Nekrotizující encefalitida

Virové infekce zřídka vedou k ložiskovému poškození CNS. Nekrotizující ložiskový zánět je nejčastěji vyvolaný primoinfekcí nebo reaktivací latentní infekce virem HSV 1 (Herpes simplex virus typ 1). Ložiskovou encefalitidu s obvykle příznivým průběhem mohou vzácně vyvolat i enteroviry nebo viry chřipky.

Herpetická nekrotizující encefalitida postihuje všechny věkové skupiny a i přes možnost kauzální terapie má stále vysokou letalitu (cca 30 %). U části pacientů zůstává trvalé neurologické poškození. V anamnéze může být nedávný nebo současný výsev herpes labialis. Průběh bývá horečnatý, nejdůležitějšími příznaky jsou poruchy chování, zmatenost, poruchy řeči a křeče. Pro další průběh a prognózu je velmi důležité včasné zahájení terapie, proto pacienti s podezřením na herpetickou encefalitidu dostávají acyklovir dříve, než je známý výsledek vyšetření PCR HSV v likvoru. Tato metoda je v současné době pro diagnostiku herpetických neuroinfekcí primární. Již méně se využívá stanovení protilátek v likvoru a krvi, neboť validní hodnoty se objevují až 3.–10. den trvání nemoci. Rovněž CT i MRI mozku

je v samém počátku nemoci negativní, zřetelná ložiska, mnohočetná či solitární se objevují u MRI obvykle až 3. den, v případě CT až 5. den onemocnění (obrázek 2). Nacházejí se nejčastěji ve frontální a temporální oblasti, méně často v limbickém systému. Ložiskové změny se mohou objevit i na EEG. Lékem volby je acyklovir i. v., v dávce 30 mg/kg/den po dobu 14–21 dnů.

Subdurální empyem

Pro tento ložiskový proces je charakteristické nahromadění hnisu mezi durou mater a arachnoideou. Tvoří 10–15 % lokalizovaných nitrolebních infekcí. Nejčastěji vzniká přestupem infekce z vedlejších nosních dutin (50–70 % případů), nebo z oblasti středouší, vzácněji po poranění lebky nebo po neurochirurgickém výkonu. Může být také infikován již přítomný subdurální hematoma nebo sterilní subdurální efuze, které se někdy tvoří u malých dětí s bakteriální meningitidou.

Etiologie subdurálního empyemu se významně neliší od etiologie mozkového abscesu. Častá je polymikrobiální infekce, anaerobní bakterie jsou dle některých studií zastoupeny téměř ve 100 % případů. U pooperačních a poúrazových empyémů je třeba očekávat větší zastoupení stafylokokových a gramnegativních infekcí.

Klinický obraz bývá u subdurálního empyemu dvojitý. Při akutním průběhu je pacient horečnatý, má výrazné bolesti hlavy a známky rychle se zvyšujícího nitrolebního tlaku. Je meningeální, spavý, zmatený, porucha vědomí může přecházet v koma. Ložiskové příznaky (hemiparézy, křeče, mozečkové příznaky, dilatace papil a další) bývají přítomny přibližně u poloviny případů, rovněž tak křeče. Tento průběh však není typický u pacientů po úrazu, neurochirurgickém zákroku nebo při infikování již existujícího hematomu. V těchto případech se klinický obraz obvykle rozvíjí pozvolna. Dle studie, která zahrnovala 55 pacientů se subdurálním empyemem byla průměrná doba mezi iniciálním traumatem či zákrokem a nástupem klinických příznaků 19 dní.

Diagnostika je založena na zobrazovacích vyšetřeních – CT s podáním kontrastní látky nebo MRI. Při vyšetření CT nemusí být patrný empyém, lokalizovaný v oblasti baze lební. Výhodou MRI je také lepší odlišení empyemu od sterilní efuze nebo hematomu.

Léčba subdurálního empyemu je kombinací chirurgického zákroku a antibiotické terapie.

Epidurální absces

Epidurální absces, který je lokalizovaný mezi durou mater a přiléhající lebeční kostí, může být komplikací stejných ORL infekcí, jaké byly jme-

novány u subdurálního empyemu a v některých případech probíhají tyto dvě ložiskové infekce současně. Epidurální absces může také vzniknout po traumatu a kraniotomii. Etiologie je obdobná jako u subdurálního empyemu.

Klinické příznaky nejsou příliš specifické, mohou být překryty obrazem primární sinusitidy či otitidy. Jediným příznakem může být bolest hlavy, což někdy vede k prodlevě při stanovení diagnózy. Tento plíživý průběh je způsoben tím, že dura mater po určitou dobu chrání vlastní povrch mozku. Epidurální absces se obvykle zvětšuje příliš pomalu na to, aby vyvolal akutní příznaky, pozorované například u subdurálního ložiska. Klinické projevy pak mohou nastoupit až s rozvojem komplikací, jako je meningitida nebo absces mozku. U neléčených pacientů se postupně rozvíjí edém papil a další známky nitrolební hypertenze.

Diagnostickeou metodou volby je MRI pro schopnost odlišení abscesu od hematomu a efuze.

V léčbě je kombinována chirurgická drenáž s antibiotickou terapií, která by měla pokračovat 3–6 týdnů po chirurgickém zákroku, je-li přítomna osteomyelitida, pak ještě déle.

Intrakraniální tromboflebitidy a vaskulitidy

Záněty cév CNS jsou závažnou komplikací sinusitidy a otitidy, mohou jim předcházet také infekce obličejové a nosohltanu.

Vyskytují se izolovaně nebo současně se subdurálním empyemem, epidurálním abscesem nebo bakteriální meningitidou. Riziko vzniku trombózy cév CNS je vyšší u pacientů s vyšší viskozitou krve nebo hyperkoagulačními stavy (dehydratace, polycytémie, trombocytóza, těhotenství, malignity, SLE, deficit proteinu S, proteinu C a další). Nejzávažnější nosologickou jednotkou jsou trombózy venózních splavů.

Etiologická agens způsobující záněty cév CNS jsou obdobná, jako u předchozích nitrolebních infekcí. *S. aureus* bývá izolován až u 60–70 % pacientů. Klinický obraz bývá rozmanitý, ložiskový nález odpovídá lokalizaci poškození. U více než 50 % pacientů bývají křeče.

Při zánětu v sinus cavernosus je často přítomen periorbitální edém a bolest hlavy. K dalším příznakům patří spavost, diplopie, fotofobie, chemoza spojivek.

Pro poškození sinus lateralis je typická bolest ucha, zvracení, vertigo nebo paréza lícního nervu. Trombóza sinus sagittalis superior se může projevovat poruchami chování, motorickým deficitem, rigiditou šíje, edémem papil.

Diagnostickeou metodou volby je MRI angiografie nebo méně citlivá CT angiografie. V likvoru bývá

mírně zvýšená hodnota bílkoviny a mírná pleocytóza. Kultivace původce z likvoru se podaří zřídka.

Lékem volby je 3. generace cefalosporinů v kombinaci s metronidazolem, a vzhledem k časté přítomnosti *S. aureus* také s vankomycinem. Terapie obvykle trvá 3–4 týdny. Vždy je kombinována s plnou antikoagulační terapií, u pacientů s epileptickými záchvaty jsou indikována antikonvulziva.

Závěr

Ložiskové nitrolební procesy infekční etiologie patří k málo častým příčinám alterace neurologických funkcí u pacienta. Je-li však ložiskový neurologický náález provázený horečkami, známkami zvýšeného nitrolebního tlaku nebo pacient spadá do některé z rizikových skupin, popsaných výše, vždy je potřeba tuto diagnózu mít na zřeteli. Článek je psaný z pohledu infektologa a zabývá se zejména etiologií,

klinickým obrazem a konzervativní terapií. Neurochirurgická terapie je zmíněna velmi stručně, pro přežití a další prognózu pacienta je však v naprosté většině případů nezbytná.

MUDr. Dita Smíšková

1. infekční klinika, 2. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 181 81 Praha 8
e-mail: smiskovd@fnb.cz

Literatura:

1. Bohutová J. Zobrazovací technika intrakraniálních infekčních procesů. In Duniewicz M, Adam P, Neuroinfekce, Maxdorf 1999: 86–100.
2. Hobstová J. Ložiskové zánětlivé intrakraniální procesy, Klin Mikrobiol 1996; 5: 98–102.
3. Pomeroy SL, Sutton ME. Parameningeal Infections. In Feigin RD, Cherry JD, Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 1998, Vol 1: 430–438.
4. Roháčková H. Neuroinfekce – minimum pro praxi, Praha, Triton 2001.
5. Ryška P, Kračmarová R a kol. Mozkové abscesy. Prakt. Radiol. 2003; 2: 6–9.
6. Townsend G.C. Brain abscess and other focal pyogenic infections. In Cohen J, Powderly W.G, Infectious Diseases 2004, Vol 1, 279–287.
7. Tunkel RA. Brain abscess. In Mendel G.L, Bennet J.E, Principles and practice of infectious diseases 2005; Vol 1, 1150–1164.
8. Tunkel RA. Subdural empyema, epidural abscess, and suppurative intracranial thrombophlebitis. In Mendel GL, Bennet JE, Principles and Practice of Infectious Diseases 2005; Vol 1, 1164–1172.