



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

Ασθενής με σαρκοείδωση και χρόνια μηνιγγίτιδα

Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοκαταστολή
Καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα
Κρυπτοκόκκωση
Μικροβιακή μηνιγγίτιδα
Σαρκοείδωση
Φυματίωση
Χρόνια μηνιγγίτιδα

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ηλικίας 65 ετών διακομίστηκε στην Κλινική μας εξαιτίας πυρετού έως 38 °C, κεφαλαλγίας και πρωινών εμετών. Η ασθενής είχε νοσηλευτεί για τη διερεύνηση παρόμοιας συμπτωματολογίας σε άλλο νοσοκομείο πριν από 3 μήνες. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της είχε υποβληθεί σε οσφουονωτιαία παρακέντηση, η οποία ανέδειξε ήπια πλειοκυττάρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (20 κύτταρα/mm³), χωρίς, ωστόσο, να είναι γνωστές περισσότερες πληροφορίες. Στην ασθενή χορηγήθηκε δεκαήμερη ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή και επέστρεψε στο σπίτι της. Στο μεσοδιάστημα έως την παρούσα εισαγωγή η ασθενής παρουσίαζε δεκατική πυρετική κίνηση, κεφαλαλγία, ήπια έκπτωση των ανώτερων νοπτικών λειτουργιών (κυρίως της πρόσφατης μνήμης), τρόμο των άνω άκρων, φωτοφοβία, πρωινή ναυτία ή και εμέτους, αστάθεια στη βάδιση και προοδευτική αλλαγή της προσωπικότητας. Η ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου ένα μήνα πριν από την παρούσα εισαγωγή της, η οποία ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Σε εξωτερική βάση συνταγογραφήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη 8 mg/ημέρα για ένα μήνα. Οι συγγενείς της ασθενούς ανέφεραν ότι αυτή η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα μια μικρή βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας.

Η ασθενής είχε γνωστό ιστορικό σαρκοείδωσης από 3 έτη. Τότε, είχε εμφανίσει ξηρό βήχα και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Η απλή ακτινογραφία θώρακα είχε

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(4):392-402
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(4):392-402

Ε. Λυμπερόπουλος,¹
Α. Ζήκου,²
Δ. Παπαμιχαήλ,³
Σ. Εφραιμίδης,²
Μ. Εθισάφ¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
²Εργαστήριο Ακτινοδιαγνωστικής,
³Εργαστήριο Μικροβιολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

A patient with sarcoidosis
and chronic meningitis

δείξει αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, ενώ η βιοψία ενός τραχηλικού λεμφαδένα είχε αποκαλύψει την παρουσία μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων. Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική. Αφού αποκλείστηκαν άλλα πιθανά κοκκιωματώδη νοσήματα, τέθηκε η διάγνωση της σαρκοείδωσης και χορηγήθηκε θεραπεία με κορτικοστεροειδή για 2 έτη (δηλαδή, μέχρι και ένα έτος πριν από την έναρξη της παρούσας νόσου). Επιπρόσθετα, η ασθενής είχε οικογενή υπερχοληστερολαιμία (για την οποία ελάμβανε ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα), ενώ είχε υποβληθεί σε εγχειρήσεις σκωληκοειδεκτομής, χολοκυστεκτομής και υστερεκτομής εξαιτίας πρόπτωσης της μήτρας. Η τελευταία επέμβαση πραγματοποιήθηκε 6 μήνες πριν από την τελευταία εισαγωγή της στο νοσοκομείο. Η ασθενής δεν είχε ταξιδέψει εκτός Ελλάδας τα τελευταία χρόνια.

Η ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση και άριστα προσανατολισμένη. Η θερμοκρασία ήταν 37,5 °C, η αρτηριακή πίεση 160/80 mmHg, οι αναπνοές 16/min και οι σφύξεις 75/min. Στη φυσική εξέταση δεν υπήρχε δυσκαμψία ή εστιακή νευρολογική σημειολογία, ενώ τα σημεία Kerning και Brudzinski ήταν αρνητικά. Η βυθοσκόπηση ήταν επίσης αρνητική για παθολογικά ευρήματα. Στην ακρόαση των πνευμόνων ακούγονταν λεπτοί τρίζοντες στις βάσεις αμφοτερόπλευρα, ενώ στην ακρόαση της καρδιάς διαπιστώθηκε ένα συστολικό φύσημα 2/6 στη θέση ακρόασης της αορτικής βαλβίδας. Στην εξέταση της κοιλιάς ήταν εμφανείς οι ουλές από τις προηγούμενες εγχειρήσεις, χωρίς ωστόσο άλλα παθολογικά ευ-

ρήματα. Τέλος, η ωτορινολαρυγγολογική εξέταση, καθώς και η εξέταση του δέρματος και των λεμφαδένων, ήταν αρνητικές για παθολογικά ευρήματα.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα στην εισαγωγή της ασθενούς ήταν φυσιολογικό, η δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική, η ακτινογραφία κόλπων προσώπου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, ενώ η ακτινογραφία θώρακα έδειξε μόνο τη γνωστή αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια.

Ο εργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς στην εισαγωγή φαίνεται στον πίνακα 1. Οι δείκτες φλεγμονής (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ το μόνο παθολογικό εύρημα (εκτός από τη γνωστή υπερχοληστερολαιμία) ήταν η παρουσία υπονατριάμιας (Na^+ ορού 127 mEq/L), που συνοδεύταν από αυξημένη κλασματική απέκκριση νατρίου στα ούρα (15%), εύρημα συμβατό με τη διάγνωση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

Με το δεδομένο ότι η πρόσφατη υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα, η ασθενής υποβλήθηκε αμέσως μετά την εισαγωγή της σε οσφουονωπιαία παρακέντηση. Το εγκεφαλονωπιαίο υγρό ήταν διανυγές και είχε φυσιολογική πίεση (150 cmH₂O). Η μικροσκοπική εξέταση έδειξε αυξημένο αριθμό κυττάρων (262/mm³), από τα οποία το 70% ήταν λεμφοκύτταρα και μονοπύρνα και το 30% πολυμορφοπύρνα. Οι χρώσεις κατά Gram, Ziehl-Nielsen και India ink ήταν αρνητικές. Η βιοχημική εξέταση έδειξε ιδιαίτερα χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης (26 mg/dL, δηλαδή περίπου 20% της αντίστοιχης τιμής του ορού) και αυξημένη συγκέντρωση λευκώματος (265 mg/dL), ενώ τα επίπεδα των κλωριούχων (Cl^- 107 mEq/L) και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH 67 IU/L) ήταν εντός των φυσιολογικών τιμών. Η συγκέντρωση του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) στο εγκεφαλονωπιαίο υγρό ήταν 5 U/L, ενώ η αντίστοιχη στον ορό ήταν 32 U/L (τιμές αναφοράς στον ορό: 8–52 U/L). Επιπρόσθετα, η εξέταση για την ανίχνευση του κρυπτοκοκκικού αντιγόνου, καθώς και η αντίδραση RPR (rapid plasma reagin) για την ωχρά σπειροχαίτη στο εγκεφαλονωπιαίο υγρό, ήταν αρνητικές. Η καλλιέργεια του εγκεφαλονωπιαίου υγρού για κοινά βακτηρίδια και μύκητες ήταν στείρα, ενώ εκκρεμούσαν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας σε ειδικό θρεπτικό υλικό (Löwenstein) για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Τα αποτελέσματα της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση μιας σειράς παθογόνων μικροοργανισμών (μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, βρουκέλα, ερπητοϊοί [κυτταρομεγαλοϊός, ιοί του απλού έρπητα 1 και 2, ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα

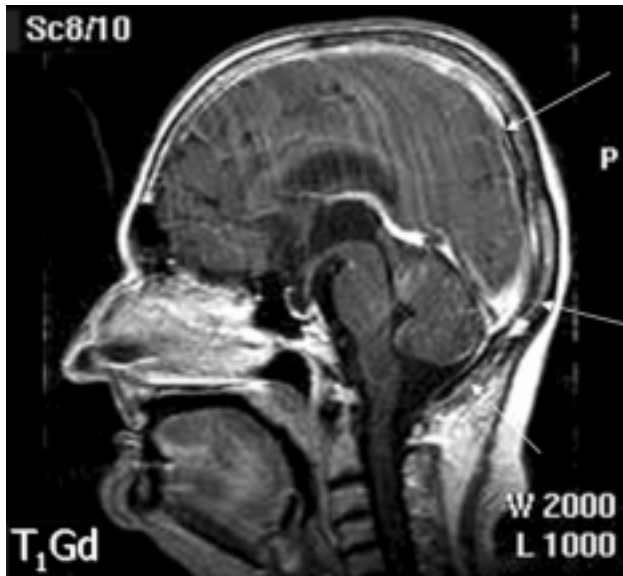
Πίνακας 1. Κύρια εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο.

Εργαστηριακή παράμετρος	Τιμές της ασθενούς	Τιμές αναφοράς
Hb (g/dL)	12,6	12,1–15,1
HCT (%)	37,6	36–44
WBC (/mm ³)	8920	4500–11.000
PMN (/mm ³)	7939	1800–6600
PLT (/mm ³)	277.000	150.000–450.000
TKE (mm/1n ώρα)	34	0–30
CRP (mg/L)	3	<5
pH	7,50	7,35–7,45
PO ₂ (mmHg)	75	80–105
PCO ₂ (mmHg)	28	35–45
HCO ₃ (mEq/L)	22	22–26
Glc (mg/dL)	103	65–109
Cr (mg/dL)	0,8	0,6–1,2
Urea (mg/dL)	42	11–54
Ca (mg/dL)	9,7	8,6–10,3
Na (mEq/L)	127	135–145
AST (IU/L)	11	5–40
ALT (IU/L)	41	5–40
γGT (IU/L)	35	7–32
ALP (IU/L)	85	30–125
CPK (IU/L)	37	40–190
LDH (IU/L)	250	225–450
FER (ng/mL)	279	30–230
TSH (μIU/mL)	0,98	0,35–4,80
T-CHOL (mg/dL)	459	110–200

Hb: Αιμοσφαιρίνη, HCT: Αιματοκρίτης, WBC: Λευκά αιμοσφαίρια, PMN: Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα, PLT: Αιμοπετάλια, TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Glc: Γλυκόζη ορού, Cr: Κρεατινίνη ορού, Urea: Ουρία ορού, Ca: Ολικό ασβέστιο ορού, Na: Νάτριο ορού, AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-GT: γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση, ALP: Αλκαλική φωσφατάση, CPK: Κρεατινοφωσφοκινάση, LDH: Γαλακτική δεϋδρογενάση, FER: Φερίτινη, TSH: Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, T-CHOL: Ολική χοληστερόλη

ζωστήρα και ιός Epstein-Bar] και εντεροϊοί [echovirus και coxsackievirus]) ήταν αρνητικά. Τέλος, τις επόμενες ημέρες έγιναν τρεις ακόμη οσφουονωπιαίες παρακεντήσεις, από τις οποίες τρία μεγάλου όγκου (5 mL) δείγματα εγκεφαλονωπιαίου υγρού εστάλησαν για κυτταρολογική εξέταση, χωρίς ωστόσο να βρεθούν νεοπλασματικά κύτταρα.

Τη 2η ημέρα της νοσηλείας η ασθενής υποβλήθηκε σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε παθολογικό λεπτο-οζώδη μηνιγγικό εμπλουτισμό μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (εικ. 1).



Εικόνα 1. T1 απεικόνιση-ακολουθία spin echo (SE) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας: Παθολογικός λεπτο-οζώδης μνηνιγγικός εμπλουτισμός (βέλη) στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Πολλαπλές καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν στείρες. Οι οροαντιδράσεις Wright και Rose Bengal για την ανίχνευση βρουκέλλωσης, καθώς και η RPR για την ανίχνευση της ωχράς σπειροχαΐτης, ήταν αρνητικές. Επιπρόσθετα, η αναζήτηση ειδικών IgM αντισωμάτων κατά *Brucella mellitensis*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιού Epstein-Bar (EBV), echovirus, coxsackievirus, ιού του απλού έρπητα 1 και 2 (HSV-1, 2) και ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) ήταν αρνητική. Τέλος, ο ανοσολογικός έλεγχος, καθώς και τα αντισώματα κατά της αμοιβάδας και κατά του ιού της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)-1, ήταν επίσης αρνητικά.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Δύο ήταν τα σημαντικότερα προβλήματα της ασθενούς, με βάση τα οποία πρέπει να γίνει η διαφορική διάγνωση. Η ασθενής έπασχε από *χρονία μνηνιγγίτιδα*, δηλαδή εμφάνιζε συμπτώματα μνηνιγγίτιδας που συνοδεύονταν από φλεγμονώδεις αλλαγές του εγκεφαλονωπιαίου υγρού διάρκειας τουλάχιστον ενός μήνα, χωρίς σημεία βελτίωσης.¹ Στη δική μας περίπτωση, η ασθενής εμφάνιζε αυτά τα συμπτώματα για τουλάχιστον 3 μήνες. Η χρονία μνηνιγγίτιδα αποτελεί μια ξεχωριστή νοσολογική οντότητα με ποικίλα αίτια και ιδιαίτερες διαφοροδιαγνωστικές δυσκολίες.² Επιπρόσθετα, η χρονία μνηνιγγίτιδα θα μπορούσε να εξηγήσει και την υπονα-

τριαμία της ασθενούς εξαιτίας του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.³ Οι σημαντικότερες κατηγορίες αιτιών που προκαλούν χρονία μνηνιγγίτιδα φαίνονται στον πίνακα 2.

Ακόμα, η ασθενής είχε ιστορικό *σαρκοείδωσης*. Αυτό το γεγονός πρέπει να συνεκτιμηθεί σοβαρά στη διαφορική διάγνωση για δύο σημαντικούς λόγους. Ο πρώτος λόγος είναι ότι η σαρκοείδωση συσχετίζεται με καταστολή της κυτταρικής ανοσίας, η οποία προκαλείται είτε από το ίδιο το νόσημα είτε από τη χρονία θεραπεία με κορτικοστεροειδή, που συχνά λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς.⁴ Πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι η ασθενής είχε διακόψει τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή τουλάχιστον ένα έτος πριν από την εμφάνιση της παρούσας νόσου. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι η σαρκοείδωση, ως πολυσυστηματικό νόσημα, μπορεί σπάνια (5%) να προσβάλλει το νευρικό σύστημα.⁵⁻⁷ Τα σημαντικότερα κλινικά σύνδρομα που προκαλεί η νευροσαρκοείδωση ανασκοπούνται στον πίνακα 3. Μια από τις εκδηλώσεις της νευροσαρκοείδωσης είναι και η χρονία μνηνιγγίτιδα.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση πρέπει επομένως να συζητηθούν νοσήματα που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την εμφάνιση χρονίας μνηνιγγίτιδας σε μια ηλικιωμένη ασθενή

Πίνακας 2. Αίτια χρονίας μνηνιγγίτιδας.

-
- Λοιμώδη αίτια
 - Νεοπλασματικά αίτια
 - Ανοσολογικά αίτια-συστηματικά νοσήματα
 - Τοξικά αίτια-φάρμακα
 - Μετατραυματική
 - Παραμνηνιγγικά αίτια (λοίμωξη, απόστημα, όγκος)
-

Πίνακας 3. Κλινικές εκδηλώσεις της νευροσαρκοείδωσης.

-
- Παραλύσεις κρανιακών νεύρων
 - Διαταραχές υποθαλάμου-άποιος διαβήτης
 - Εγκεφαλοπάθεια
 - Εγκεφαλικές παρεγχυματικές βλάβες
 - Υδροκέφαλος
 - Χρονία μνηνιγγίτιδα
 - Προσβολή του νωπιαίου μυελού
 - Περιφερική νευροπάθεια
 - Μυοπάθεια
-

με υποκείμενη σαρκοειδωση. Από τα αίτια που φαίνονται στον πίνακα 2, οι τρεις τελευταίες κατηγορίες μπορούν εύκολα να αποκλειστούν. Συγκεκριμένα, η ασθενής μας δεν είχε ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, δεν είχε εκτεθεί σε τοξικές ουσίες ή φάρμακα που προκαλούν μηνιγγικό ερεθισμό,⁸ ενώ ο κλινικός και ο απεικονιστικός έλεγχος για την ύπαρξη παραμηνιγγικής λοίμωξης, αποστήματος ή όγκου ήταν αρνητικός. Τα υπόλοιπα αίτια χρόνιας μηνιγγίτιδας θα συζητηθούν στη συνέχεια.^{2,9}

ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ

Ατελώς θεραπευθείσα οξεία βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα. Ηλικιωμένοι ασθενείς με διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, όπως η ασθενής της περίπτωσης μας, είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος από κοινά βακτηρίδια¹⁰ και ιδιαίτερα από λιστέρια.¹¹ Θεωρητικά τουλάχιστον, η 10ήμερη αντιβιοτική αγωγή που έλαβε η ασθενής στη διάρκεια της παραμονής της στο άλλο νοσοκομείο θα μπορούσε να θεραπεύσει ατελώς μια τέτοια λοίμωξη, με αποτέλεσμα αυτή να μεταπέσει σε μια περισσότερο χρόνια μορφή. Η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης και ο λεμφομονοκυτταρικός τύπος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι ευρήματα συμβατά με μια τέτοια πιθανότητα. Αντίθετα, η παρέλευση χρονικού διαστήματος 3 μηνών χωρίς σημαντική επιδείνωση της κλινικής εικόνας, η απουσία μικροοργανισμών στη χρώση κατά Gram του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και στις καλλιέργειες εγκεφαλονωτιαίου υγρού και αίματος και, τέλος, το πρότυπο του λεπτο-οζώδους μηνιγγικού εμπλουτισμού στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου απομακρύνουν από ένα τέτοιο διαγνωστικό ενδεχόμενο.

Νευροβρουκέλωση. Η βρουκέλα μπορεί σπάνια (<5%) να προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα και να προκαλέσει χρόνια μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, με χαρακτηριστικά μειωμένη συγκέντρωση γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.¹² Η ασθενής, ωστόσο, δεν ανέφερε επιδημιολογικούς παράγοντες κινδύνου έκθεσης στη βρουκέλα και δεν εμφάνιζε κανένα σύμπτωμα ή σημείο χαρακτηριστικό της νόσου (π.χ. νυκτερινούς ιδρώτες, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία). Επιπρόσθετα, οι παρακλινικές εξετάσεις για την ανίχνευση αυτού του μικροοργανισμού (οι οροαντιδράσεις Wright και Rose Bengal, τα ειδικά IgM αντισώματα στον ορό, αλλά και η εξέταση με PCR στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό) ήταν αρνητικές. Για τους παραπάνω λόγους, η διάγνωση της νευροβρουκέλωσης μπορεί να αποκλειστεί.

Φυματιώδης μηνιγγίτιδα. Η φυματίωση αποτελεί το πλέον συχνό αίτιο χρόνιας μηνιγγίτιδας.^{2,13} Αν και η ασθενής μας δεν είχε κλινικά ή ακτινολογικά κάποια άλλη εστία ενεργού νόσου, δεν είναι σπάνιο σε ηλικιωμένα άτομα η μηνιγγίτιδα να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση φυματίωσης. Επιπλέον, η υποκείμενη καταστολή της κυτταρικής ανοσίας θα μπορούσε να ευοδώσει την ανάπτυξη μιας τέτοιας λοίμωξης. Απόλυτα συμβατά με τη διάγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας ήταν επίσης ο τύπος των κυττάρων και η πολύ χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, καθώς και το πρότυπο του μηνιγγικού εμπλουτισμού στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Αντίθετα, η μεγάλη σχετικά διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν το σημαντικότερο επιχείρημα κατά αυτής της διάγνωσης, αφού είναι γνωστό ότι η φυματιώδης μηνιγγίτιδα χωρίς κατάλληλη θεραπεία αποβαίνει μοιραία σε διάστημα λίγων μόλις εβδομάδων.¹³ Επιπρόσθετα, δεν υπήρχαν παραλύσεις κρανιακών νεύρων ή υδροκέφαλος, που αποτελούν χαρακτηριστικά σημεία της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, ενώ η ακτινογραφία θώρακα δεν έδειξε αλλοιώσεις ενδεικτικές παλαιάς ή πρόσφατης φυματίωσης. Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική και μάλιστα χωρίς να μεταβληθεί τα τελευταία 3 έτη. Ωστόσο, αυτό το γεγονός δεν μπορούσε με κανένα τρόπο να αποκλείσει τη διάγνωση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, επειδή αφενός η ασθενής μας έπασχε από σαρκοειδωση, η οποία χαρακτηριστικά προκαλεί ανεργία στη Mantoux, και αφετέρου η φυματιώδης μηνιγγίτιδα συχνά συνοδεύεται από αρνητική Mantoux. Τέλος, η χρώση Ziehl-Nielsen αλλά και η ανίχνευση με PCR μυκοβακτηριδίων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν αρνητικές. Έτσι, παρά το γεγονός ότι η φυματιώδης μηνιγγίτιδα αποτελούσε μια πολύ πιθανή διάγνωση στην προκειμένη περίπτωση, η μακρά διάρκεια των συμπτωμάτων και η αδυναμία εργαστηριακής τεκμηρίωσης απομάκρυναν προσωρινά από αυτή τη διάγνωση, σε αναμονή και των αποτελεσμάτων της ειδικής καλλιέργειας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Νευροσύφιλη. Για λόγους περισσότερο ιστορικούς θα πρέπει να συζητηθεί η νευροσύφιλη.¹⁴ Η ωκρά σπειροχαίτη μπορεί να προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ένα από τα μεταγενέστερα στάδια της νόσου και να εκδηλωθεί ως χρόνια μηνιγγίτιδα, με επικράτηση των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ωστόσο, η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι συνήθως φυσιολογική, ενώ η ασθενής δεν ανέφερε ιστορικό πρωτογενούς σύφιλης. Τέλος, η αρνητική RPR στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια αυτή τη διάγνωση.

Νευρομπορελίωση. Η νόσος του Lyme στο δεύτερο στάδιο της μπορεί να εκδηλωθεί ως χρόνια μηνιγγίτιδα.¹⁵ Μια τέτοια όμως διάγνωση είναι απίθανη, αφού η ασθενής δεν είχε ταξιδέψει σε ενδημική χώρα, δεν ανέφερε συμπτώματα ή σημεία του πρώτου σταδίου της νόσου (π.χ. μεταναστευτικό ερύθημα), δεν είχε παραλύσεις κρνιακών νεύρων ή μεταναστευτική αρθρίτιδα και, τέλος, τα ειδικά αντισώματα κατά της *Borrelia burgdorferi* στον ορό ήταν αρνητικά.

Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Ο κρυπτοκοκκός αποτελεί σχετικά συχνό αίτιο χρόνιας μηνιγγίτιδας, κυρίως σε ασθενείς με διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, όπως η συγκεκριμένη ασθενής.¹⁶ Τα ευρήματα από την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στην κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα είναι η αύξηση του αριθμού των κυττάρων με επικράτηση των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων, η αύξηση της συγκέντρωσης του λευκόματος και η σημαντική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης, δηλαδή ευρήματα παρόμοια με αυτά της ασθενούς μας. Η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα προκαλεί επίσης λεπτο-οζώδη μηνιγγικό εμπλουτισμό στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Αντίθετα, η ασθενής δεν ανέφερε επιδημιολογικό ιστορικό έκθεσης σε πτηνά, ενώ όλες οι παρακλινικές εξετάσεις για την ανίχνευση του κρυπτοκοκκού στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (η χρώση India ink, η ανίχνευση του αντιγόνου του *Cryptococcus neoformans* και η καλλιέργεια σε άγαρ Sabouraud) ήταν αρνητικές. Έτσι, και παρά το γεγονός ότι η διάγνωση της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας ήταν πολύ πιθανή, οι παρακλινικές εξετάσεις (και κυρίως η ανίχνευση του κρυπτοκοκκικού αντιγόνου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, που αποτελεί μια πολύ ευαίσθητη μέθοδο διάγνωσης της λοίμωξης από κρυπτοκοκκό) δεν επιβεβαίωσαν τη συγκεκριμένη διάγνωση.

Άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις (*Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides, Aspergillus, Candida*). Διάφοροι παθογόνοι μύκητες μπορούν να προκαλέσουν χρόνια μηνιγγίτιδα, κυρίως σε ανοσοκατασταλμένα άτομα.¹⁷ Ωστόσο, το αρνητικό επιδημιολογικό πλαίσιο και οι αρνητικές καλλιέργειες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν στοιχεία αρκετά για να μας απομακρύνουν από αυτή τη διαγνωστική κατηγορία.

Λοιμώξεις από παράσιτα (*Cysticercosis, Acanthamoeba, Angiostrongylus cantenesis, Toxoplasmosis, Malaria, Strongyloidiasis, Paragonimiasis, Schistosomiasis*). Οι παρασιτικές λοιμώξεις ως αίτιο χρόνιας μηνιγγίτιδας¹⁸ αποκλείστηκαν σχετικά εύκολα, δεδομένου ότι δεν υπήρχε συμβατό επιδημιολογικό πλαίσιο, δεν ανιχνεύθηκαν νωσινόφιλα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ο απεικονιστικός έλεγχος

δεν έδειξε ενδοπαρεγχυματικές εγκεφαλικές βλάβες, ενώ, τέλος, τα αντισώματα κατά της αμοιβάδας και του τοξοπλάσματος ήταν αρνητικά.

Λοίμωξη από HIV-1 ή ευκαιριακή μηνιγγίτιδα σε ασθενή με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Ο ίδιος ο HIV-1 ή διάφορα ευκαιριακά παθογόνα σε ασθενείς με AIDS προκαλούν μια μεγάλη ποικιλία λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος.^{19,20} Ωστόσο, τα αντισώματα κατά του HIV-1 στην ασθενή ήταν αρνητικά σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της.

Ιογενείς λοιμώξεις (*CMV, VZV, HSV-1, 2, EBV, εντεροϊοί [coxsackievirus, echovirus], ιός JC*). Διάφοροι ιοί μπορούν να προκαλέσουν χρόνια άσηπτη μηνιγγίτιδα.^{21,22} Εντούτοις, αρκετά στοιχεία συνηγορούσαν εναντίον μιας τέτοιας διάγνωσης: (α) δεν υπήρχε εξάνθημα δέρματος ή ευρήματα από τους βλεννογόνους, (β) δεν υπήρχε σημειολογία εγκεφαλίτιδας, που συχνά συνοδεύει τις ιογενείς μηνιγγίτιδες, (γ) η συγκέντρωση της γλυκόζης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν πολύ χαμηλή, (δ) ο απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφαλικού παρεγχύματος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, (ε) η αναζήτηση ειδικών IgM αντισωμάτων στον ορό κατά CMV, EBV, echovirus, coxsackievirus, HSV-1, 2 και VZV ήταν αρνητική και (στ) η προσπάθεια ανίχνευσης των παραπάνω ιών με PCR στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν αρνητική.

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Τα κύρια αίτια καρκινωματοδούς μηνιγγίτιδας φαίνονται στον πίνακα 4.²³⁻²⁵ Το πλέον πιθανό από αυτά ήταν ένα υψηλής κακοήθειας μη Hodgkin λέμφωμα, αφού η ασθενής δεν είχε γνωστή πρωτοπαθή συμπαγή νεοπλασία και η γενική εξέταση αίματος δεν έδειξε εικόνα οξείας λευχαιμίας. Η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και ο λεπτο-οζώδης μηνιγγικός εμπλουτισμός στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ήταν ευρήματα που συνηγορούσαν υπέρ της διάγνωσης της καρκινωματοδούς μηνιγγίτιδας. Αντίθε-

Πίνακας 4. Αίτια καρκινωματοδούς μηνιγγίτιδας.

Συμπαγείς όγκοι: Μελάνωμα, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος μαστού
Λευχαιμίες: Οξείες λευχαιμίες (κυρίως λεμφοβλαστική) της παιδικής ηλικίας
Υψηλής κακοήθειας μη Hodgkin λεμφώματα
Πρωτοπαθείς όγκοι εγκεφάλου: Κυρίως όγκοι της παιδικής ηλικίας ή πρωτοπαθή λεμφώματα εγκεφάλου

τα, δεν βρέθηκε λεμφαδενοπάθεια στην κλινική εξέταση, η συγκέντρωση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν φυσιολογική και δεν παρατηρήθηκε ο χαρακτηριστικός σε αυτές τις περιπτώσεις διχασμός μεταξύ του χαμηλού αριθμού λεμφοκυττάρων και της αυξημένης συγκέντρωσης λευκώματος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.²³⁻²⁵ Επιπρόσθετα, ο απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν έδειξε παρεγχυματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Τέλος, τα αρνητικά αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης τριών μεγάλου όγκου (5 mL) δειγμάτων εγκεφαλονωτιαίου υγρού οδήγησαν στον αποκλεισμό αυτής της διάγνωσης.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Νευροσαρκοείδωση.⁵⁻⁷ Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ασθενής είχε ιστορικό σαρκοείδωσης, για την οποία δεν ελάμβανε αγωγή κατά το τελευταίο τουλάχιστον ένα έτος. Επιπρόσθετα, η σαρκοείδωση μπορεί να προσβάλλει το νευρικό σύστημα και η χρόνια μηνιγγίτιδα αποτελεί μια μορφή εκδήλωσης της νευροσαρκοείδωσης (πίν. 3). Επομένως, αυτή η διάγνωση, αν και γενικά σπάνια, ήταν πολύ πιθανή στη συγκεκριμένη ασθενή. Υπέρ της νευροσαρκοείδωσης συνηγορούσαν επίσης τα ευρήματα από την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, δηλαδή ο λεμφομονοκυτταρικός κυτταρικός τύπος, η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης και η αυξημένη περιεκτικότητα σε λεύκωμα, καθώς και ο λεπτο-οζώδης μηνιγγικός εμπλουτισμός στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Επιπλέον, η μεγάλη σχετικά διάρκεια των συμπτωμάτων, η αναφερόμενη βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά από τη χορήγηση μικρής δόσης κορτικοστεροειδών πριν από την εισαγωγή της ασθενούς, καθώς και η πολύ χαμηλή συγκέντρωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό απομάκρυναν τη διάγνωση μιας λοίμωξης και καθιστούσαν περισσότερο πιθανή τη διάγνωση της νευροσαρκοείδωσης. Ωστόσο, κατά αυτής της διάγνωσης ήταν η ιδιαίτερα χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η χαμηλή συγκέντρωση του μετατρεπτικού ενζύμου τόσο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό όσο και στον ορό και η απουσία άλλων κλασικών εκδηλώσεων της νευροσαρκοείδωσης, όπως είναι οι παραλύσεις των κρανιακών συζυγίων.

Άλλα ανοσολογικά νοσήματα: *Συστηματικός ερυθροματώδης λύκος,*²⁶ *σύνδρομο Sjögren,*²⁷ *νόσος του Behçet,*²⁸ *πρωτοπαθής κοκκιοματώδης αγγείτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος,*²⁹ *σύνδρομο των Vogt-Koyanagi-Harada.*³⁰ Αυτά τα νοσήματα αποκλείστηκαν από

τη διαφορική διάγνωση, επειδή η κλινική εικόνα δεν ήταν συμβατή, ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός και η συγκέντρωση της γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν χαμηλή.

ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Με βάση τα όσα συζητήθηκαν παραπάνω, θεωρήθηκε ότι η πλέον πιθανή διάγνωση ήταν η νευροσαρκοείδωση. Ωστόσο, προκειμένου να τεκμηριωθεί αυτή η διάγνωση, έπρεπε προηγουμένως να αποκλειστούν τα πλέον πιθανά λοιμώδη αίτια και συγκεκριμένα (α) η ατελώς θεραπευθείσα μηνιγγίτιδα από *Listeria monocytogenes*, (β) η φυματιώδης μηνιγγίτιδα και (γ) η μηνιγγίτιδα από *Cryptococcus neoformans*. Έτσι, σε αυτό το σημείο και δεδομένου ότι η κλινική κατάσταση της ασθενούς παρέμενε σταθερή, αποφασίστηκε να χορηγηθεί εμπειρική αντιβιοτική αγωγή για τη θεραπεία μιας ατελώς θεραπευθείσας βακτηριδιακής μηνιγγίτιδας σε μια ηλικιωμένη ασθενή, σε αναμονή και των αποτελεσμάτων των υπόλοιπων εξετάσεων.^{31,32} Έτσι, στην ασθενή χορηγήθηκε 10ήμερη ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή με κεφτριαξόνη (2 g/12 ώρες) και αμπικιλίνη (2 g/4 ώρες).

Η χορήγηση της παραπάνω αγωγής δεν οδήγησε σε βελτίωση της κλινικής εικόνας. Επιπρόσθετα, τη 10η ημέρα της θεραπείας η ασθενής υποβλήθηκε σε νέα οσφουονωτιαία παρακέντηση, για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής. Τα αποτελέσματα της εξέτασης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού δεν διέφεραν ουσιαστικά από εκείνα της εισαγωγής: 210 κύτταρα/mm³ (70% λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα), γλυκόζη 24 mg/dL (ορού 117 mg/dL) και λεύκωμα 315 mg/dL. Για μία ακόμη φορά οι χρώσεις κατά Gram, Ziehl-Nielsen και India ink ήταν αρνητικές, όπως αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα της ανίχνευσης του κρυπτοκοκκικού αντιγόνου, η PCR για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και οι καλλιέργειες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για κοινά μικρόβια και μύκητες. Επιπλέον, η καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από την οσφουονωτιαία παρακέντηση της εισαγωγής για μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης παρέμενε στείρα.

Μετά τον αποκλεισμό των παραπάνω πιθανών λοιμωδών αιτιών, η διάγνωση της νευροσαρκοείδωσης θεωρήθηκε ακόμη πιο πιθανή. Έτσι, χορηγήθηκε θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη 48 mg/ημέρα. Τις αμέσως επόμενες ημέρες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας και μάλιστα το νάτριο του ορού (που αποτελούσε ένα δείκτη του υποκείμενου συνδρόμου της

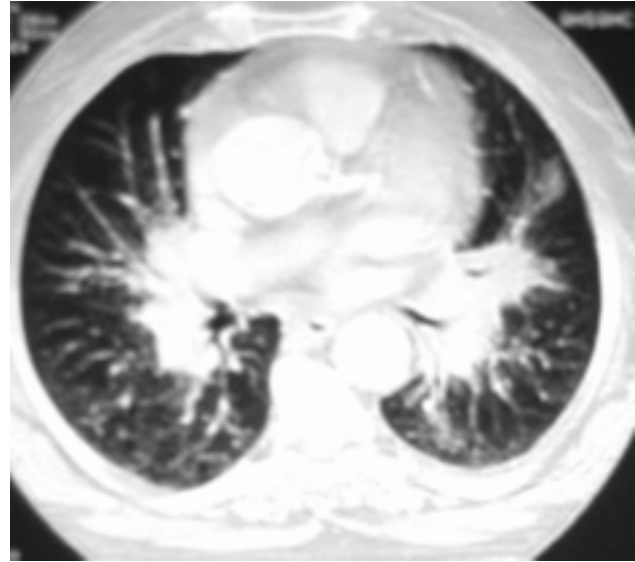
απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης εξαιτίας της χρόνιας μνιγγίτιδας) αυξήθηκε στα 135 mEq/L. Στην ασθενή δόθηκε εξιτήριο, με την οδηγία να επιστρέψει στην Κλινική σε 20 ημέρες για να υποβληθεί σε προγραμματισμένη οσφυονωτιαία παρακέντηση και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Δεκαπέντε ημέρες μετά από την αρχική βελτίωση και ενώ εξακολουθούσε η ίδια ακριβώς αγωγή, παρατηρήθηκε σημαντική επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Συγκεκριμένα, επανεμφανίστηκε ο πυρετός, η ασθενής έγινε συγχυτική και ανέφερε οπτικές ψευδαισθήσεις και σημαντική μείωση της όρασης, με αποτέλεσμα την επείγουσα διακομίδα της στο νοσοκομείο. Το νάτριο του ορού ήταν 126 mEq/L και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αρνητική. Η νέα μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε επιδείνωση των ευρημάτων σε σύγκριση με την αντίστοιχη εξέταση κατά την πρώτη εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο μας. Αμέσως μετά, η ασθενής υποβλήθηκε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση, τα ευρήματα της οποίας δεν διέφεραν σε σύγκριση με τις προηγούμενες εξετάσεις: 195 κύτταρα/mm³ (85% λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα), γλυκόζη 48 mg/dL (ορού 110 mg/dL) και λεύκωμα 234 mg/dL, ενώ οι χρώσεις κατά Gram και Ziehl-Nielsen ήταν αρνητικές. Ακολούθησε η διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακα, η οποία έδειξε την παρουσία αμφοτερόπλευρης πυλαίας λεμφαδενοπάθειας (εικ. 2), και αξονικής τομογραφίας κοιλίας, η οποία ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

ΝΕΑ ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Μετά από τις τελευταίες εξελίξεις, δύο ήταν τα πιθανά διαγνωστικά σενάρια: (α) ότι πραγματικά η ασθενής έπασχε από νευροσαρκοείδωση, αλλά αυτή ήταν ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ή (β) ότι η ασθενής έπασχε εξαρχής από ένα λοιμώδες αίτιο, το οποίο αναζωπυρώθηκε μετά από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Αν και έχουν περιγραφεί μορφές νευροσαρκοείδωσης που δεν υπακούουν στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή,³³ ένα τέτοιο διαγνωστικό ενδεχόμενο ήταν μάλλον απίθανο στην περίπτωση μας, δεδομένου ότι η κλινική εικόνα παρέμενε σχετικά σταθερή για τουλάχιστον 3 μήνες, ενώ εμφανίστηκε ραγδαία επιδείνωση 15 μόνο ημέρες μετά από την αρχική βελτίωση που προκάλεσε η



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα: Αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια με διάχυτες αμφοτερόπλευρες περιβρογχοαγγειακές διληθσεις.

θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Έτσι, ήταν περισσότερο πιθανό η ασθενής να έπασχε από ένα λοιμώδες αίτιο, η εμφάνιση του οποίου «ενοδώθηκε» από την ανοσοκαταστολή που προκάλεσε η θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Με βάση τα όσα έχουν ήδη συζητηθεί παραπάνω, δύο ήταν τα πιθανά λοιμώδη αίτια: το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και ο κρυπτόκοκκος.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η χρώση India ink στο δείγμα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που εστάλη την πρώτη ημέρα της δεύτερης εισαγωγής της ασθενούς στο νοσοκομείο ήταν θετική. Αυτή η χρώση επιτρέπει την ανίχνευση κρυπτοκόκκου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό όταν το μυκητιασικό φορτίο είναι $\geq 10^4$ αποικίες/mL και είναι θετική μόνο στο 30–50% των ασθενών χωρίς AIDS που πάσχουν από κρυπτοκοκκική μνιγγίτιδα.¹⁶ Επιπρόσθετα, η ανίχνευση του κρυπτοκοκκικού αντιγόνου με τη δοκιμασία latex agglutination ήταν θετική σε τίτλο 1:32, τόσο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό όσο και στον ορό. Η συγκεκριμένη δοκιμασία έχει ευαισθησία και ειδικότητα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό που υπερβαίνει το 95% σε ασθενείς χωρίς AIDS και μπορεί να ανιχνεύσει συγκεντρώσεις αντιγόνου >10 ng/mL. Τέλος, η καλλιέργεια σε Sabouraud dextrose agar μετά από 48 ώρες ανέδειξε την παρουσία ενός ζυμομύκητα. Η ταυτοποίηση (σε Vitek ID Yeast, API 32C) έδειξε ότι αυτός ο ζυμομύκητας ήταν ο *Cryptococcus neoformans*.³⁴

ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χρονία κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα σε ασθενή με ιστορικό σαρκοείδωσης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Στην ασθενή χορηγήθηκε άμεσα επιθετική αντιμυκητιασική θεραπεία^{35,36} παράλληλα με την προοδευτική μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Συγκεκριμένα, το θεραπευτικό σχήμα περιελάμβανε την ενδοφλέβια χορήγηση λιποσωματικής αμφοτερικίνης Β (5 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα) και 5-φλουκυτοσίνης (2,5 g/6 ώρες) για 15 ημέρες και στη συνέχεια την από του στόματος χορήγηση φλουκοναζόλης (800 mg/ημέρα για 2 μήνες και ύστερα 200 mg/ημέρα για 12 μήνες ως θεραπεία προφύλαξης). Η κλινική εικόνα της ασθενούς άρχισε να βελτιώνεται σταδιακά από την 7η ημέρα της θεραπείας και τα ευρήματα από την εξέταση του εγκεφαλονωπιαίου υγρού 15 ημέρες αργότερα ήταν πολύ ενθαρρυντικά: 70 κύτταρα/mm³, γλυκόζη 75 mg/dL (ορού 101 mg/dL) και λεύκωμα 63 mg/dL. Η χρώση India ink ήταν πλέον αρνητική, η καλλιέργεια του εγκεφαλονωπιαίου υγρού στείρα και το αντιγόνο του κρυπτοκόκκου μόλις ανιχνεύσιμο στο εγκεφαλονωπιαίο υγρό. Επιπρόσθετα, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ένα μήνα μετά από την έναρξη της θεραπείας έδειξε βελτίωση των απεικονιστικών ευρημάτων (εικ. 3).

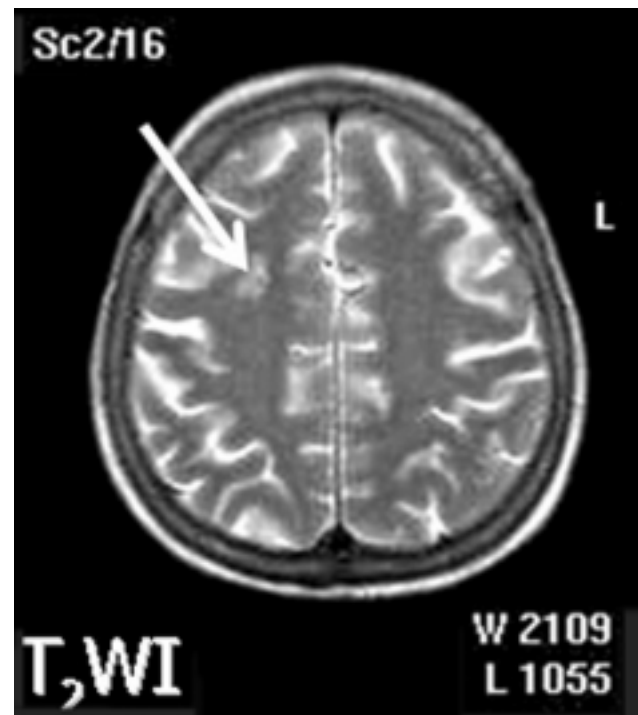
Ωστόσο, παρά τη βελτίωση της κλινικής εικόνας η ασθενής εξακολουθούσε να αιτιάται σημαντική αμφοτερόπλευρη ελάττωση της όρασης. Η εξέταση έδειξε όραση μόλις στο 1 m και στα 30 cm, αντίστοιχα στο δεξιό και στον αριστερό οφθαλμό. Η βυθοσκόπηση αποκάλυψε σημεία ατροφίας των οπτικών νεύρων, ενώ τα προκλητά δυναμικά του ινιακού λοβού δεν εκλύονταν αμφοτερόπλευρα. Η παραπάνω εικόνα ήταν συμβατή με βλάβη των οπτικών νεύρων, μια όχι σπάνια επιπλοκή της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.³⁷

Οκτώ μήνες αργότερα, η ασθενής ήταν σε πολύ καλή γενική κατάσταση, το αντιγόνο του κρυπτοκόκκου ήταν μη ανιχνεύσιμο στον ορό και υπήρχε μια μικρή προοδευτική βελτίωση της όρασης. Επιπλέον, τα προκλητά δυναμικά του ινιακού λοβού άρχισαν να εκλύονται δεξιά. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, που έγινε στα πλαίσια της παρακολούθησης της ασθενούς, έδειξε μια περιοχική αυξημένης έντασης σήματος (εικ. 4), που πιθανότατα αντιστοιχούσε σε κρυπτοκόκκωμα. Η παρουσία τέτοιων αλλοιώσεων για >7 έτη στον απεικονιστικό έλεγχο έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ιαθείσα κρυπτοκοκ-

κική μηνιγγίτιδα χωρίς σημεία αναζωπύρωσης της νόσου.³⁸



Εικόνα 3. T1 απεικόνιση-ακολουθία spin echo (SE) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας: Βελτίωση των απεικονιστικών ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ένα μήνα μετά από την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 4. T2 απεικόνιση-ακολουθία spin echo (SE): Περιοχή αυξημένης έντασης σήματος (βέλος) στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 8 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας, η οποία πιθανότατα αντιστοιχεί σε κρυπτοκόκκωμα.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Ο *Cryptococcus neoformans* προκαλεί συνήθως λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και κυρίως σε όσους πάσχουν από AIDS.¹⁶ Όπως ήδη αναφέρθηκε, η σαρκοείδωση προκαλεί καταστολή της κυτταρικής ανοσίας. Έτσι, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί >50 περιστατικά εμφάνισης κρυπτοκοκκικής λοίμωξης σε ασθενείς με υποκείμενη σαρκοείδωση.³⁹⁻⁷⁶ Η κρυπτοκοκκική λοίμωξη εντοπιζόταν στις μήνιγγες (42%), στα οστά (35%), στα μαλακά μόρια (25%), στους πνεύμονες (10%) και σε μία περίπτωση στον προστάτη, ενώ στο 8% των περιπτώσεων ήταν γενικευμένη. Πρέπει να σημειωθεί ότι στο 44% των παραπάνω περιπτώσεων οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και, επομένως, δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν η θεραπεία, η υποκείμενη νόσος ή ακόμη και ο συνδυασμός τους ήταν υπεύθυνοι για την εμφάνιση της κρυπτοκοκκικής λοίμωξης. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ωστόσο, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η υποκείμενη σαρκοείδωση αποτελούσε τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα. Η θνητότητα της

κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε έδαφος σαρκοείδωσης είναι υψηλή (33%), ακόμη και αν εξαιρεθούν τα περιστατικά που δημοσιεύτηκαν πριν να είναι διαθέσιμη αποτελεσματική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Συμπερασματικά, η διαφορική διάγνωση μεταξύ νευροσαρκοείδωσης και κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενή με γνωστή σαρκοείδωση μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Στην ασθενή μας, οι παρακλινικές εξετάσεις δεν ανίχνευαν αρχικά την παρουσία του κρυπτοκόκκου, πιθανόν εξαιτίας της χαμηλής συγκέντρωσής του στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η αρχική κλινική βελτίωση μετά από τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αποδοθεί πιθανότατα στην αντιφλεγμονώδη δράση τους. Η πρόσθετη ανοσοκαταστολή όμως από τη χορήγηση αυτής της αγωγής οδήγησε σε ταχεία ανάπτυξη των μικροοργανισμών, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Αυτός ακριβώς ο αυξημένος αριθμός των μυκήτων ανιχνεύτηκε από τις παρακλινικές εξετάσεις και οδήγησε τελικά στη διάγνωση της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.

ABSTRACT

A patient with sarcoidosis and chronic meningitis

E. LIBEROPOULOS,¹ A. ZIKOU,² D. PAPAMIHAIL,³ S. EFREMIDIS,² M. ELISAF¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, ³Laboratory of Microbiology,
University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(4):392-402

Key words: Bacterial meningitis, Chronic meningitis, Cryptococcosis, Immunodeficiency, Neoplastic meningitis, Sarcoidosis, Tuberculosis

Βιβλιογραφία

1. TAN TQ. Chronic meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003, 14:131-139
2. HILDEBRAND J, AOUN M. Chronic meningitis: Still a diagnostic challenge. *J Neurol* 2003, 250:653-660
3. MOLLER K, LARSEN FS, BIE P, SKINHJØY P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis. How strong is the evidence? *Scand J Infect Dis* 2001, 33:13-26
4. WU JJ, SCHIFF KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004, 70:312-322
5. ZAJICEK JP. Neurosarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2000, 13:323-325
6. KELLINGHAUS C, SCHILLING M, LUDEMANN P. Neurosarcoidosis: Clinical experience and diagnostic pitfalls. *Eur Neurol* 2004, 51:84-88
7. GULLAPALLI D, PHILLIPS LH 2nd. Neurosarcoidosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004, 4:441-447
8. JOLLES S, SEWELL WA, LEIGHTON C. Drug-induced aseptic meningitis: Diagnosis and management. *Drug Saf* 2000, 22:215-226
9. THOMSON RB Jr, BERTAM H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infect Dis Clin North Am* 2001, 15:1047-1071
10. SNYDER RD. Bacterial meningitis: Diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003, 3:461-469
11. DOGANAY M. Listeriosis: Clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003, 35:173-175
12. BOUZA E, GARCIA DE LA TORRE M, PARRAS F, GUERRERO A, RODRIGUEZ-CREIXEMS M, GOBERNADO J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987, 9:810-822

13. DONALD PR, SCHOEMAN JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004, 351:1719–1720
14. MARRA CM. Neurosyphilis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004, 4:435–440
15. HALPERIN JJ. Central nervous system Lyme disease. *Curr Infect Dis Rep* 2004, 6:298–304
16. PERFECT JR, CASADEVALL A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002, 16:837–874
17. GOTTFREDSSON M, PERFECT JR. Fungal meningitis. *Semin Neurol* 2000, 20:307–322
18. BIA FJ, BARRY M. Parasitic infections of the central nervous system. *Neurol Clin* 1986, 4:171–206
19. MAMIDI A, DESIMONE JA, POMERANTZ RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002, 8:158–167
20. PORTEGIES P, SOLOD L, CINQUE P, CHAUDHURI A, BEGOVAC J, EVERALL I ET AL. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004, 11:297–304
21. ROTBART HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000, 20:277–292
22. REDINGTON JJ, TYLER KL. Viral infections of the nervous system, 2002: Update on diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 2002, 59:712–718
23. JAYSON GC, HOWELL A. Carcinomatous meningitis in solid tumors. *Ann Oncol* 1996, 7:773–786
24. CHAMBERLAIN MC. Neoplastic meningitis. *Semin Neurol* 2004, 24:363–374
25. DEMOPOULOS A. Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004, 4:196–204
26. SANNA G, BERTOLACCINI ML, MATHIEU A. Central nervous system lupus: A clinical approach to therapy. *Lupus* 2003, 12:935–942
27. MAUCH E, VOLK C, KRATZSCH G, KRAPF H, KORNHUBER HH, LAUFEN H ET AL. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994, 89:31–35
28. HADFIELD MG, AYDIN F, LIPPMAN HR, SANDERS KM. Neuro-Behçet's disease. *Clin Neuropathol* 1997, 16:55–60
29. KELLEY RE. CNS vasculitis. *Front Biosci* 2004, 1:946–955
30. READ RW, RAO NA, CUNNINGHAM ET. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2000, 11:437–442
31. TUNKEL AR, SCHELD WM. Treatment of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002, 4:7–16
32. SINNER SW, TUNKEL AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2004, 18:581–602
33. AGBOGU BN, STERN BJ, SEWELL C, YANG G. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995, 52:875–879
34. MITCHELL DH, SORRELL TC, ALLWORTH AM, HEATH CH, MCGREGOR AR, PAPANAOUM K ET AL. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: Influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995, 20:611–616
35. SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA, PAPPAS PG, PERFECT JR, POWDERLY WG ET AL. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000, 30:710–718
36. CHEN SCA. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002, 49(Suppl 1):S57–S60
37. COHEN DB, GLASGOW BJ. Bilateral optic nerve cryptococcosis in sudden blindness in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1993, 100:1689–1694
38. HOSPENTHAL DR, BENNETT JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1303–1306
39. COLLINS VP. Bone involvement in cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol* 1950, 63:102–112
40. FISHER AM. The clinical picture of infections associated with *Cryptococcus neoformans*. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950, 86:383–414
41. GANDY WM. Primary cutaneous cryptococcosis. *Arch Derm Syph* 1950, 62:97–104
42. HELLER S, McLEAN RA, CAMPBELL CG, JONES IH. A case of coexistent non-meningitic cryptococcosis and Boeck's sarcoid. *Am J Med* 1957, 22:986–994
43. LEITHOLD SL, REEDER PS, BAKER LA. Cryptococcal infection treated with 2-hydroxystilbamine in a patient with Boeck's sarcoid. *Arch Intern Med* 1957, 99:736–743
44. LEPOW H, RUBENSTEIN L, CHU F, SHANDRA J. A case of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis complicating Boeck's sarcoid. *Pediatrics* 1957, 19:377–385
45. PLUMMER NS, SYMMERS WSC, WINNER HI. Sarcoidosis in identical twins. *Br Med J* 1957, ii:599–603
46. SPIVASK AP, NADEL JA, EISENBERG GM. Cryptococcus renal infection: Report of a case. *Ann Intern Med* 1957, 47:990–1001
47. McCULLOUGH NB, LOURIA DB, HILBISH TF, THOMAS LB, EMMONS C. Cryptococcosis: Clinical staff conference at the National Institute of Health. *Ann Intern Med* 1958, 49:642–661
48. BRANDT NJ, STURUP H. Cryptococcal meningitis treated with amphotericin B. *Ugeskr Laeger* 1959, 121:1132–1134
49. BERNARD LA, OWENS JC. Isolated cryptococcosis associated with Boeck's sarcoid. *Arch Intern Med* 1960, 106:101–111
50. SPICKARD A, BUTLER WT, ANDRIOLE V, UTZ JP. The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. *Ann Intern Med* 1963, 58:66–83
51. HARRIS TR, BLUMENFELD HB, CRUTHIRDS TP, McCALL CB. Coexisting sarcoidosis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1965, 115:637–643
52. KUAITY J, LEWIS FB. Cryptococcosis presenting as an osteolytic rib lesion. *Minn Med* 1968, 51:1727–1730
53. SCADDING JG, OLSEN EGJ. Clinicopathological conference: A case of sarcoidosis with cryptococcal meningitis. *Br Med J* 1969, 4:729–732
54. SAROSI GA, PARKER JD, DOTO II, TOSH FE. Amphotericin B in cryptococcal meningitis. *Ann Intern Med* 1969, 71:1079–1087
55. SOKOLOWSKI JW, SCHILLACI RF, MOTLEY RE. Disseminated cryptococcosis complicating sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1969, 100:717–722

56. BROCK DJ, GRIECO MH. Cryptococcal prostatitis in a patient with sarcoidosis: Response to 5-fluorocytosine. *J Urol* 1972, 107:1017–1021
57. BALASUBRAMANIAM P, SILVA JF. Case of cryptococcosis of spine. *Br Med J* 1973, ii:27–28
58. NOTTEBAT HC, McGEHEE RF, UTZ JP. Cryptococcosis complicating sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973, 107:1060–1063
59. LEVINSON DJ, SILCOX DC, RIPPON JW, THOMSEN S. Septic arthritis due to non-encapsulated *Cryptococcus neoformans* with coexisting sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 1974, 17:1037–1047
60. LORD GP. Pulmonary sarcoidosis complicated by cryptococcosis and coccidioidomycosis. The changing spectrum of fungus disease in Maine. *J Maine Med Assoc* 1974, 65:236–240
61. NOTTEBART HC, McGEHEE RF, UTZ JP. *Cryptococcus neoformans* osteomyelitis: Case report of two patients. *Sabouraudia* 1974, 12:127–132
62. BELCHER RW, PALAZIJ R, WOLINSKY E. Immunologic studies in patients with sarcoidosis and cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1975, 111:711–716
63. ROBERTS SH, GAULT MH, FARDY PW. Occurrence of two cases of cryptococcosis within 3 months on the same general medical ward. *Can Med Assoc J* 1976, 115:537–538
64. HAY RJ, MACKENZIE DW, CAMPBELL CK, PHILPOT CM. Cryptococcosis in the United Kingdom and the Irish Republic: An analysis of 69 cases. *J Infect* 1980, 2:13–22
65. SHAFF MI, BERGER JL, GREEN NE. Cryptococcal osteomyelitis, pulmonary sarcoidosis, and tuberculosis in a single patient. *South Med J* 1982, 75:225–226
66. LEVINE AM, MEIER P, DORFMAN HD. Isolated cryptococcus osteomyelitis of the humerus simulating a neoplasm of bone in a patient with sarcoidosis. Case report 329. *Skeletal Radiol* 1985, 14:152–156
67. ALLEN KS, GLICKSTEIN M, ARGER PH, BILANIUK L, LEVY DW. Cryptococcosis associated with sarcoidosis: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1988, 12:420–422
68. AHMAD I, SHARMA OP. Sarcoidosis, cysticercosis and cryptococcosis: An unusual association. *Sarcoidosis* 1989, 6:57–59
69. SHIJUBO N, FUJISHIMA T, OOASHI K, MORITA S, SHIGEHARA K, NAKATA H ET AL. Pulmonary cryptococcal infection in an untreated patient with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1995, 12:71–74
70. BOHNE T, SANDER A, PFISTER-WARTH A, SCHOPF E. Primary cutaneous cryptococcosis following trauma of the right forearm. *Mycoses* 1996, 39:457–459
71. LAUERMA AI, JESKANEN L, RANTANEN T, STUBB S, KARINIEMI AL. Cryptococcosis during systemic glucocorticosteroid treatment. *Dermatology* 1999, 199:180–182
72. GINER V, CASADEMONT J, CARDELLACH F. Cryptococcal meningoencephalitis and sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999, 16:229–230
73. BOTHA RJP, WESSELS E. Cryptococcal meningitis in an HIV negative patient with systemic sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1999, 52:928–930
74. ROSS JJ, KATZ JD. Cryptococcal meningitis and sarcoidosis. *Scand J Infect Dis* 2002, 34:937–939
75. MEHRANY K, KIST JM, GIBSON LE. Cryptococcal infection in sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2002, 41:773–774
76. RIHA RL, ALLEN RK. Cryptococcosis and sarcoidosis: Strange bed-fellows. A report of five cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004, 21:71–76

Corresponding author:

S. Efremidis, Scientific Educational Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece

