

# Λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος εργαστηριακή προσέγγιση

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ

# Ορισμοί

## Μηνιγγίτιδα

η λοίμωξη αφορά τις λεπτομήνιγγες (χοριοειδή και αραχνοειδή) & τον υπαραχνοειδή χώρο

## Εγκεφαλίτιδα

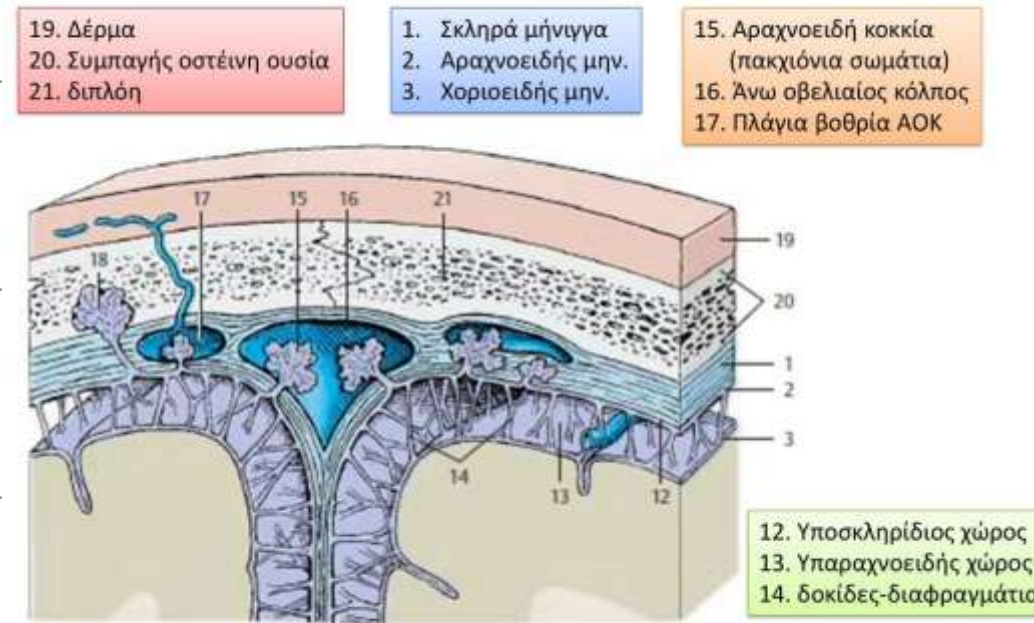
η λοίμωξη αφορά το εγκεφαλικό παρέγχυμα

## Μυελίτιδα

η λοίμωξη αφορά το νωτιαίο μυελό

## Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα/εγκεφαλομυελίτιδα

## Εγκεφαλικό/υποσκληρίδιο/επισκληρίδιο απόστημα



# Μηνιγγίτιδα

η πιο συχνή λοίμωξη του ΚΝΣ

0.9 /100 000 κατοίκους/έτος στις

ανεπτυγμένες χώρες

έως 80/100 000 κατοίκους/έτος στις αναπτυσσόμενες χώρες

αιτιολογικοί παράγοντες: ιοί, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα

πρωταρχική σημασία:

**οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα**

## Κλινικά ευρήματα

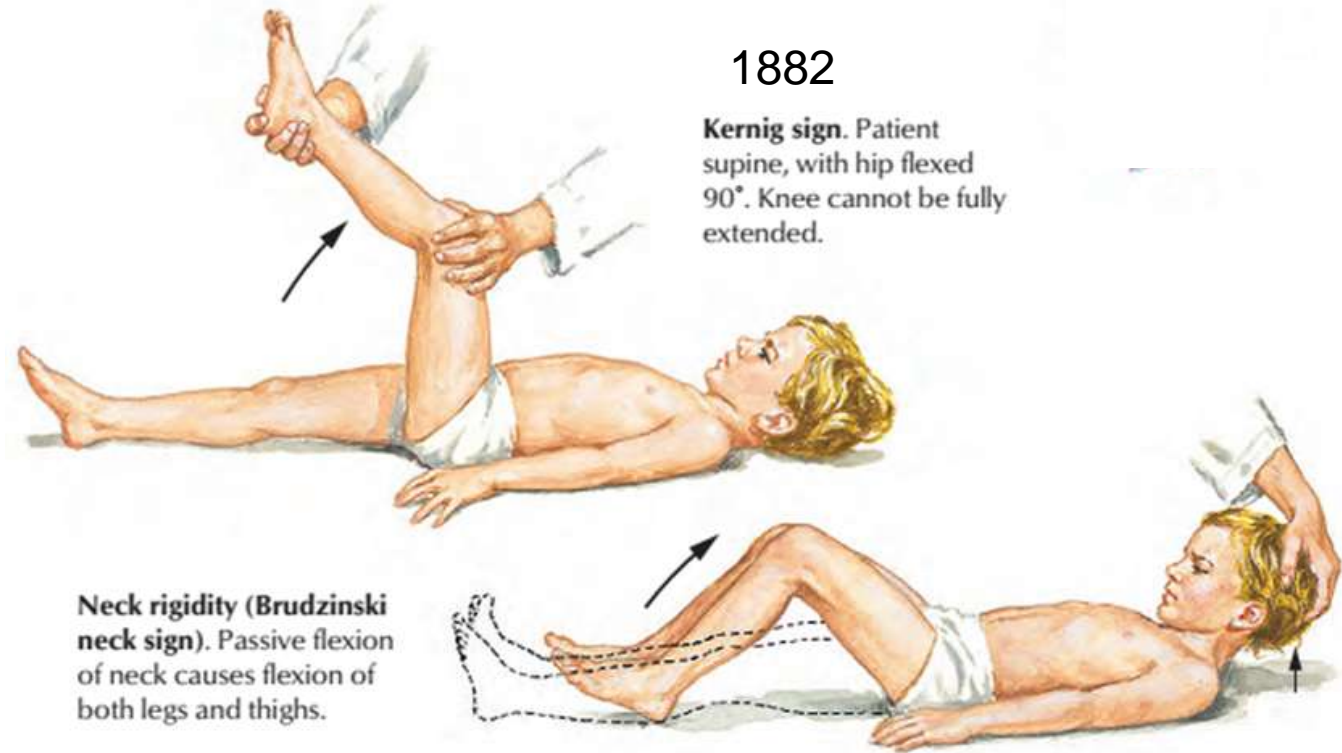
Πυρετός, κεφαλαλγία, δυσκαμψία αυχένα,  
διαταραχή επιπέδου συνείδησης **τα πιο συχνά-όχι  
αναγκαία**

Σημείο Brudzinski

Σημείο Kernig

**η ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική αξία των  
σημείων είναι χαμηλή κ δεν συνεισφέρουν στη  
διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας**

Επιδείνωση της κεφαλαλγίας μετά από χειρισμό  
ταχείας οριζόντιας περιστροφής της κεφαλής (jolt  
accentuation maneuver)



1882

**Kernig sign.** Patient supine, with hip flexed 90°. Knee cannot be fully extended.

**Neck rigidity (Brudzinski neck sign).** Passive flexion of neck causes flexion of both legs and thighs.

1909

# Αίτια οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας



- *S. pneumoniae* (72% >16 ετών)

- *N. meningitidis* (11% >16 ετών)

- *H. influenzae*

- *L. monocytogenes* (5% >16 ετών)

40% σε ανοσοκατεσταλμένους  
20% σε καρκινοπαθείς

- *S. agalactiae* (GBS)

- *E. coli*

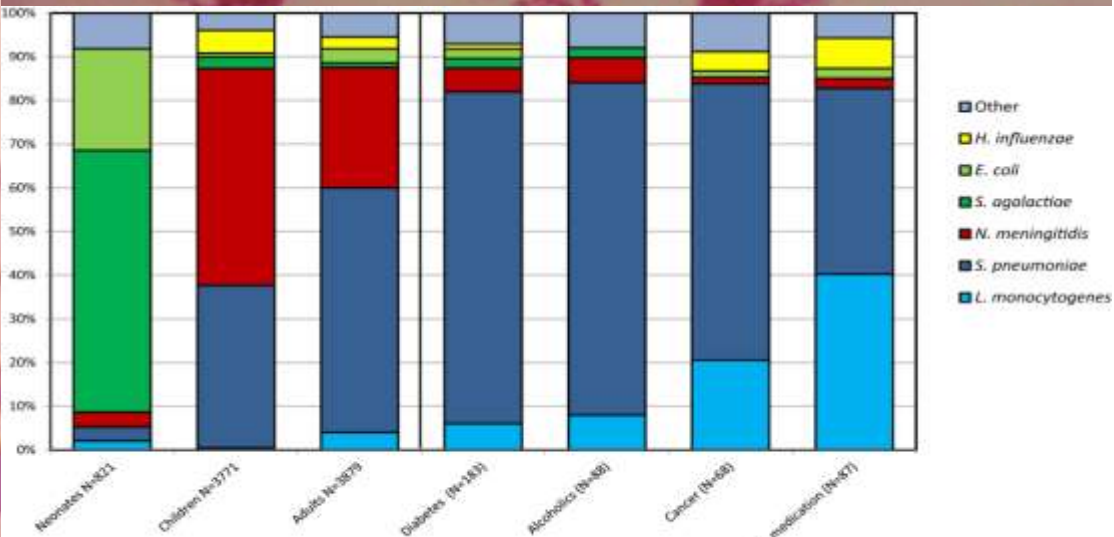
- Gram αρνητικά βακτήρια

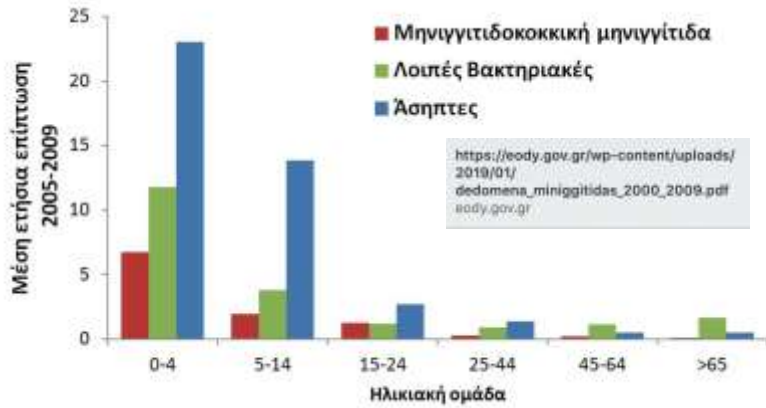
- *S. aureus* / MRSA

κύρια  
αίτια

νεογνά

νευροχειρουργικές  
επεμβάσεις





# Ιογενής μηνιγγίτιδα

άσηπτη ?

συχνή νόσος

**Εντεροϊοί (60-80%) A-D**

συχν echovirus 6 & 30, Coxsackie A&B  
EV-A71, EV-D68, polio of 21<sup>st</sup> century

**Human Parechovirus** HPeV1, HPeV3

Ερπητοϊοί (HSV 1&2 0.5-18%, VZV)

Αρμποϊοί ar-bo viruses  
(WNV, Toscana virus)  
Κώνωπες-σκνίπες

Ιός λεμφοκυτταρικής  
μηνιγγίτιδας (2-10%)

Τρωκτικά

Αδενοϊοί

HIV

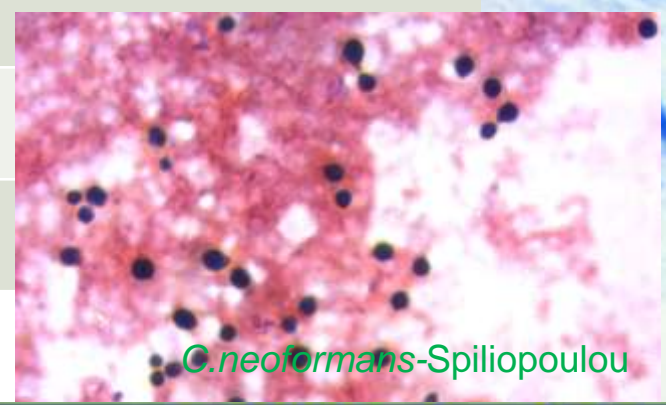
EBV, CMV, VZV, JC, HHV-6

Ιός παρωτίτιδας (7-15%)

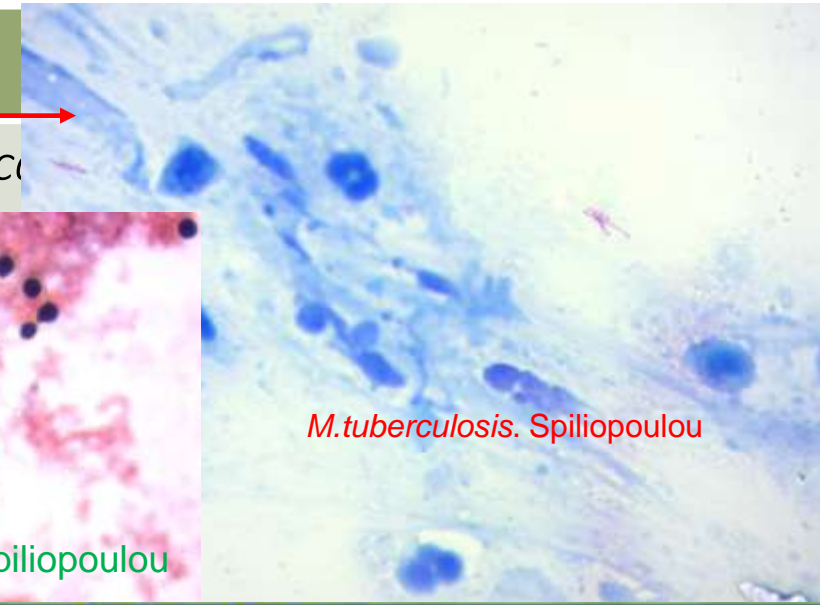
*Mycobacterium tuberculosis* – *Brucella* – *T. pallidum* – *Borellia* (Lyme) – *Leptospira* – *Noc*  
*Actinomyces*

*Cryptococcus neoformans* – *Candida spp*

*Naegleria* – *Balamuthia* – *Acanthamoeba*

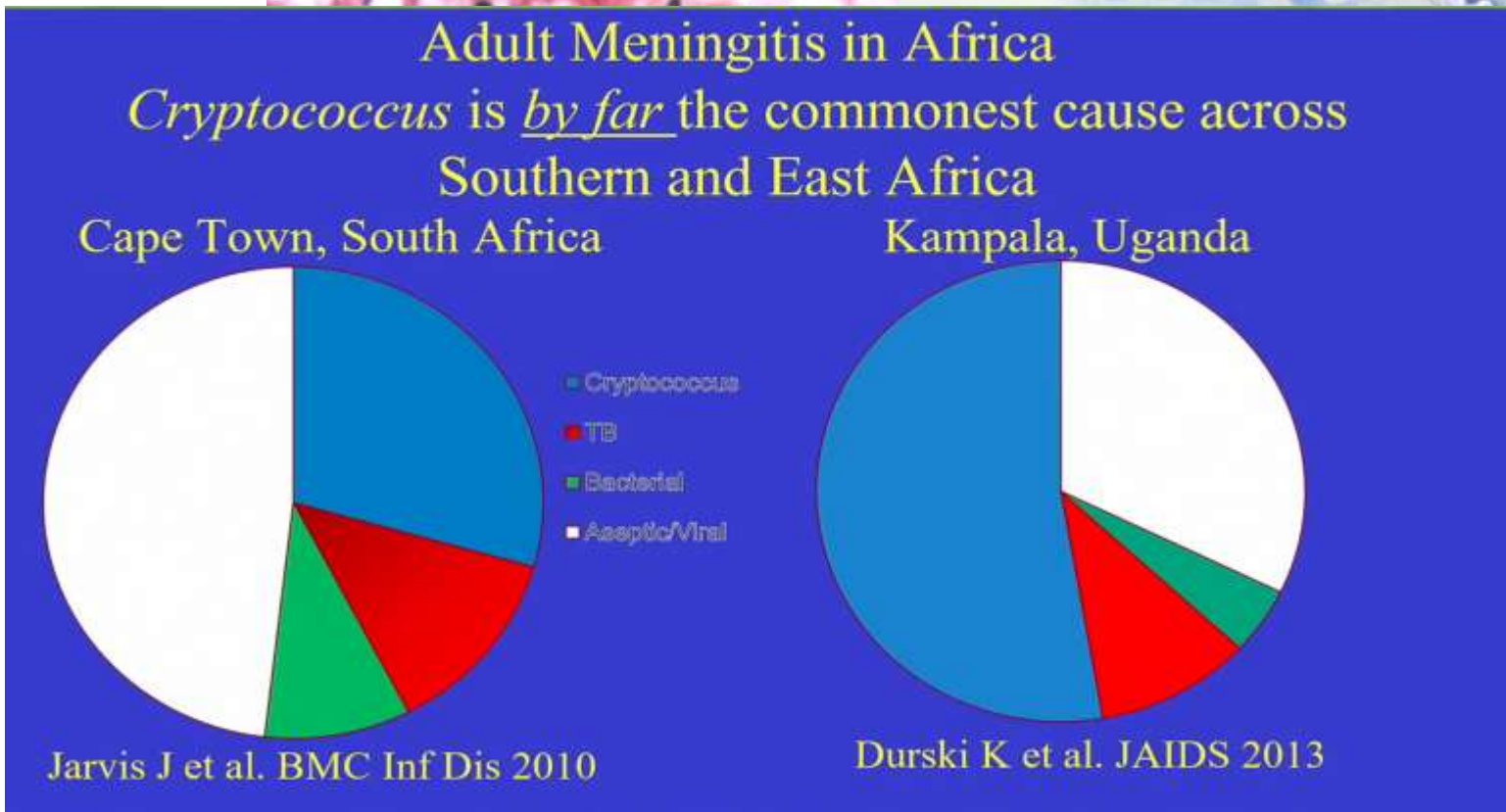
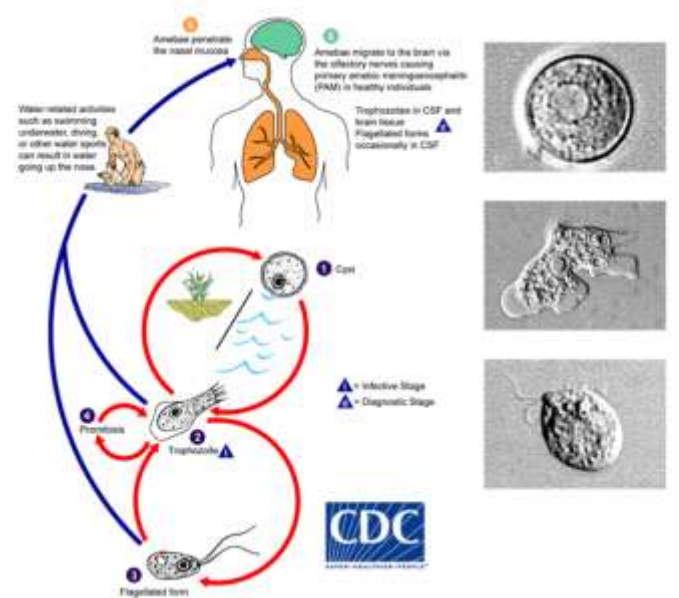


*C. neoformans* - Spiliopoulou



*M. tuberculosis*. Spiliopoulou

*Naegleria fowleri* — Primary Amebic Meningoencephalitis (PAM) — Amebi



# Εγκεφαλίτιδα

ΜΕΙΖΟΝ ΚΡΙΤΗΡΙΟ: Διαταραχές νοητικών λειτουργιών (διαταραχή επιπέδου συνείδησης/προσωπικότητας/συμπεριφοράς) διάρκειας >24 ωρών απουσία εναλλακτικής αιτιολογίας

και τουλάχιστον 2 ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ:

- ✓ πυρετός >72h προ/μετά της εμφάνισης των συμπτωμάτων
- ✓ σπασμοί
- ✓ εστιακά νευρολογικά ευρήματα
- ✓ ΕΝΥ: λευκά >5/mm<sup>3</sup>
- ✓ νευροαπεικονιστικά ευρήματα
- ✓ παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συμβατό με εγκεφαλίτιδα



# Αιτιολογικοί παράγοντες εγκεφαλίτιδας

Demographics, clinical presentation, and treatment of select etiologies of viral encephalitis

Pathogen	Demographics	Neurologic Symptoms (Headache, fever, altered mental status and...)	Non-neurologic symptoms	Diagnostic Test	Treatment (Adult dosing)
<b>Herpes simplex virus (HSV)</b>	Usually young and elderly; no seasonal predilection	Seizures, olfactory/gustatory hallucinations, aphasia, personality changes, hemiparesis (face/arm>leg), upper visual field cut	Rash	HSV-1, HSV-2 PCR (CSF)	Acyclovir 10 mg/kg every 8 hrs (adjust for renal function)
<b>Varicella-zoster virus (VZV)</b>	Most common in immunocompromised	Cranial nerve palsies, cerebellitis	Shingles	VZV PCR (CSF)	Acyclovir 10 mg/kg every 8 hrs (adjust for renal function)
<b>Cytomegalovirus (CMV) EBV HHV-6 JC</b>	Immunocompromised	Behavior changes, coma	Pneumonitis, retinitis, myelitis	CMV PCR (CSF)	Ganciclovir 5 mg/kg every 12 hrs
<b>Enterovirus</b>	Usually young	Rhombencephalitis (myoclonus, tremors, ataxia, cranial nerve palsies), polio-like acute flaccid paralysis, neurogenic shock	Hand-Foot-Mouth disease, rash, myocarditis, pericarditis, conjunctivitis, pulmonary edema	Enterovirus PCR (CSF)	Supportive Care
<b>Arboviruses</b>	Summer months			IgG and IgM (CSF and serum)	Supportive care
<b>Flaviviridae</b> West Nile Virus (80% infection asymptomatic)	US, Africa, Europe, Middle East, Asia	Tremors, parkinsonism, asymmetric flaccid paralysis	Insect bite, myalgias, hepatitis, pancreatitis, myocarditis, rhabdomyolysis, orchitis, rash		Powassan: present in United States (northeastern and great lakes region), Canada, Russia WNV: Africa, Europe, North America, West Asia Chikungunya: Africa, Southeast Asia, Indian subcontinent, Pacific islands Dengue: Africa, Middle East, Asia, Pacific Islands, Central and South America Zika: Africa, Asia, Pacific, Central America Eastern equine encephalitis: North America (Gulf states and Great lakes) La Crosse: North America (Appalachian area) Jamestown Canyon: Present in North America (Midwest and Northeast)
St. Louis encephalitis virus	Widespread in US; Adults (> 50 yo)	Vomiting, confusion, disorientation, stupor, coma	Insect bite, malaise, myalgias, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) Myalgias, malaise		Tick-borne Encephalitis: Europe and Asia Japanese encephalitis: Asia and Oceania Usutu: Africa
<b>Toscana virus</b>	Eastern and gulf coasts of USA, Caribbean and South America; children and adults	Seizures			Toscana: Mediterranean
Eastern equine encephalitis virus					Tick-borne Encephalitis: Europe and Asia Japanese encephalitis: Asia and Oceania Usutu: Africa
Western equine encephalitis virus	West, Midwest USA and Canada; infants and adults	Seizures	Myalgias, malaise		Toscana: Mediterranean
<b>Rabies virus</b>	Exposure to infected animal	Agitation, bizarre behavior, coma, stupor	Hydrophobia, fever, malaise, anxiety, pain or itching at site of the bite wound	Rabies virus RNA by rtPCR (saliva)	Post-exposure supportive care but universally fatal.

Dorsett and Liang

Θνητότητα 70%  
Διάγνωση->Χορήγηση ακυκλοβίρης

Powassan: Tickborne zoonotic – spread by bite of an infected tick.  
WNV: Infected mosquito  
Chikungunya: Infected mosquito  
Dengue: Infected mosquito  
Zika: infected Aedes species mosquito  
Eastern equine encephalitis: Infected mosquito  
La Crosse: Infected mosquito  
Jamestown Canyon: Infected mosquito bite  
Tick-borne Encephalitis: Infected tick bite  
Japanese encephalitis: infected Culex species mosquito bite  
Usutu: infected Culex species mosquito bite  
Toscana: Bite of infected female sand fly

Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: an update. Curr Opin Infect Dis. 2023;36:177-185. doi: 10.1097/QCO.0000000000000922.

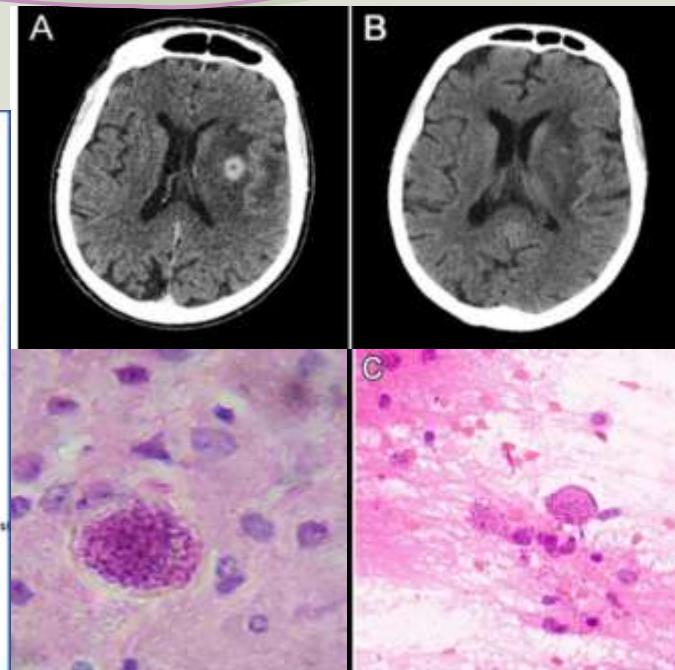
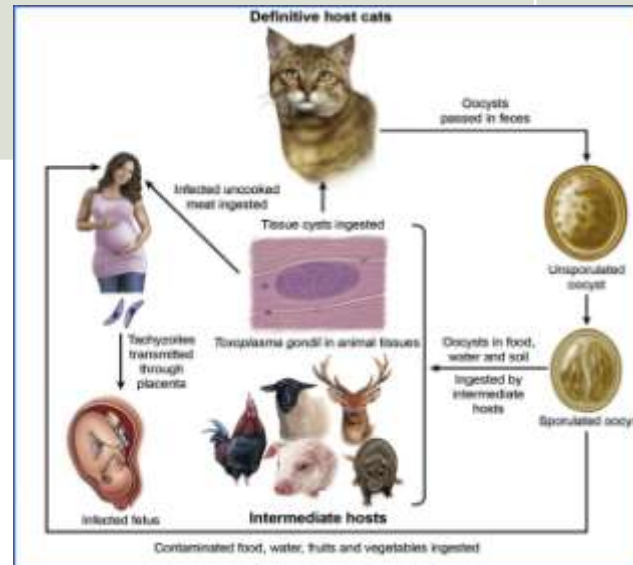
CSF = cerebrospinal fluid

ιλαρά, παρωτίτιδα: αύξηση περιστατικών λόγω ανεπαρκούς εμβολιαστικού προγράμματος

# Αιτιολογικοί παράγοντες εγκεφαλίτιδας

ΒΑΚΤΗΡΙΑ	ΜΥΚΗΤΕΣ	ΠΡΩΤΟΖΩΑ	ΕΛΜΙΝΘΕΣ
<i>Rickettsia</i>	<i>C. neoformans-Candida</i>	<i>Naegleria fowleri-Balamythia mandrillaris-Acanthamoeba spp</i>	<i>Trichinella spiralis</i>
<i>Mycoplasma</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Plasmodia</i>	<i>Schistosoma</i>
<i>Chlamydia</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Trypanosoma</i>	<i>Taenia solium</i>
<i>Spirochetes</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Echinococcus</i>
<i>Mycobacteria</i>			<i>Angiostrongylus cantonensis</i>

*Toxoplasma gondii*  
 ιδιαίτερα σε HIV  
 ασθενείς (αίτιο 12.9 %  
 των λοιμώξεων ΚΝΣ)



ποιο είναι το πιο εύκολα προσβάσιμο βιολογικό υλικό για τη διερεύνηση των λοιμώξεων του ΚΝΣ;



οι κατευθυντήριες γραμμές αντιμετώπισης μηνιγγίτιδας / εγκεφαλίτιδας βασίζονται στην εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού



# Οσφουονωτιαία παρακέντηση ΟΝΠ

- η ΟΝΠ είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διαγνωστική προσπέλαση των λοιμώξεων ΚΝΣ.
- αντενδείξεις: αυξημένη ενδοκράνιος πίεση-κίνδυνος εγκολεασμού προμήκους, λοίμωξη δέρματος στο σημείο της παρακέντησης, αιμορραγική διάθεση

# Οσφυονωτιαία παρακέντηση ΟΝΠ

- εστιακά νευρολογικά ελλείματα (εκτός παρέσεις κρανιακών νεύρων)
- επιληπτικές κρίσεις
- σοβαρή έκπτωση του επιπέδου συνείδησης Glasgow Coma Scale score <10
- σοβαρή ανοσοκαταστολή (HIV, μεταμόσχευση οργάνων, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα)

ΟΧΙ

ΝΑΙ

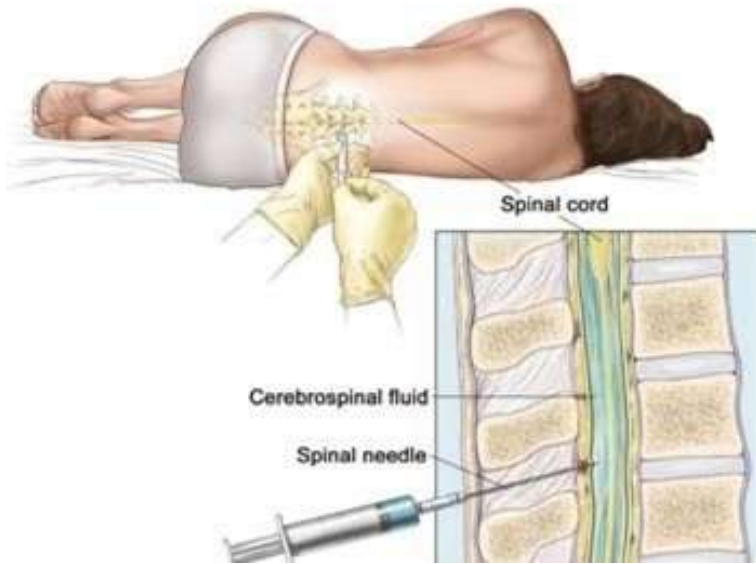
**ΑΜΕΣΑ ΟΝΠ**

**ΠΡΟΗΓΕΙΤΑΙ CT-scan**

- Εάν πρόκειται να καθυστερήσει η ΟΝΠ λόγω πχ CT scan, θα πρέπει να ξεκινήσει η αντιμικροβιακή αγωγή άμεσα (προ της ΟΝΠ) + λήψη αιμοκαλλιεργείων ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες να απομονωθεί το παθογόνο.
- **το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την προσέλευση του ασθενούς με συμπτωματολογία λοίμωξης ΚΝΣ έως τη χορήγηση αντιβιοτικών δεν πρέπει να υπερβαίνει την 1h (η θνητότητα είναι 40 % εάν χορηγηθούν αντιμικροβιακά 6 ώρες μετά την προσέλευση του ασθενούς vs 4-6 % εάν χορηγηθούν 1 ώρα μετά).**



# Εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού



- Διαδικασία λήψης: τοπική αναισθησία, αντισηψία (70 % ισοπροπυλικής /αιθυλικής αλκοόλης, βάμμα ιωδίου 2 %), εισαγωγή βελόνας μεταξύ  $O_3$ - $O_4$  (ενήλικες),  $O_4$ - $O_5$   $O_5$ - $I_1$  (παιδιά, νεογνά), καθαρισμός με αλκοόλη
- Μέγιστος χρόνος από λήψη του ΕΝΥ έως μεταφορά στο εργαστήριο 1h
- Φυσική εξέταση (χρoιά, όψη, παρουσία ινικής)
- Κυτταρολογική εξέταση (λευκά αιμοσφαίρια, τύπος κυττάρων)
- Χημική εξέταση (προσδιορισμός γλυκόζης, πρωτεΐνης, ηλεκτρολυτών - χλωριούχα, ενζύμων)
- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, συγκολλητινοαντίδραση latex, ανοσοχρωματογραφία, ορολογικές εξετάσεις (σύφιλη-VDRL)
- PCR
- Μικροβιολογικές εξετάσεις (άμεση μικροσκοπική εξέταση ιζήματος, χρώσεις, καλλιέργεια)

# Χαρακτηριστικά του φυσιολογικού εγκεφαλονωτιαίου υγρού οσφυονωτιαίας παρακέντησης

		Παρατηρήσεις
Ολικός όγκος	90-150 mL (νεογνά 10-60 mL)	Ρυθμός σχηματισμού 500 ml/d
Πίεση	50-180 mmH <sub>2</sub> O	Ρέει κατά σταγόνες
Όψη	Διαυγές	ύδωρ διαυγές ως από βράχου
Χροιά	Άχρωμο	
Ειδικό βάρος/PH	1006-1008/7.28-7.32	
Κύτταρα	0-5 μονοπύρρηνα/mm <sup>3</sup> 0-30 μονοπύρρηνα/mm <sup>3</sup>	Λεμφοκύτταρα/μονοκύτταρα Νεογνά
Πρωτεΐνη	15- 45 mg/dL 20-170 mg/dL 10-30 mg/dL 30-60 mg/dL	Άτομα ηλικίας 10-40 ετών Νεογνά Παιδιά 6 μηνών-10 ετών Άτομα > 60 ετών
Ινωδογόνο	≤0.6 mg/L	Πήγμα /υμένιο, οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα, πρωτεΐνη >1000g/L , 3 <sup>ο</sup> δείγμα σε σωληνάριο με EDTA
Γλυκόζη	50-80 mg/dL	Με φ.τ. γλυκόζης αίματος 80-110 mg/dL . Γλυκόζη ENY/αίμα=0.6
Γαλακτικό οξύ	9-26 mg/dL	Βακτηριακές κ φυματιώδη >35 mg/dL, ιογενή < 35
Χλωριούχα	118-130 mEq/L	Μόνο σε υποψία φυματιώδους μηνιγγίτιδας (ελαττωμένα συχνά πρώιμα)
ADA	<10 U/l	Αυξημένες τιμές στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα



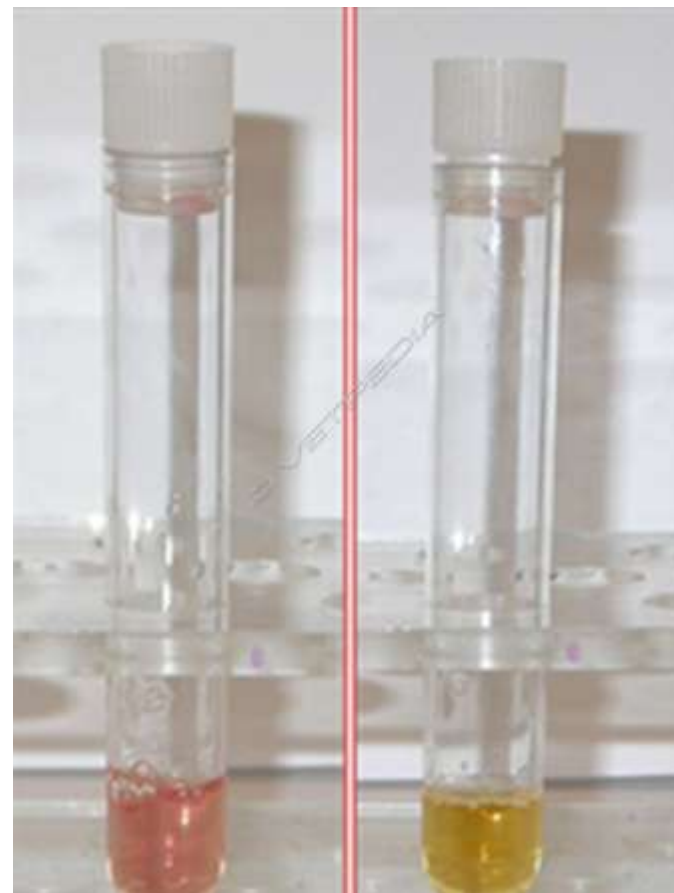


Θολερό [0-4]:  
λευκά  $>200/\text{mm}^3$   
ερυθρά:  $400-6000/\text{mm}^3$   
μικρόβια



Αιμορραγικό  
Ερυθρά :  
 $>6000/\text{mm}^3$

Υπαραχνοειδής αιμορραγία  
τραυματική παρακέντηση



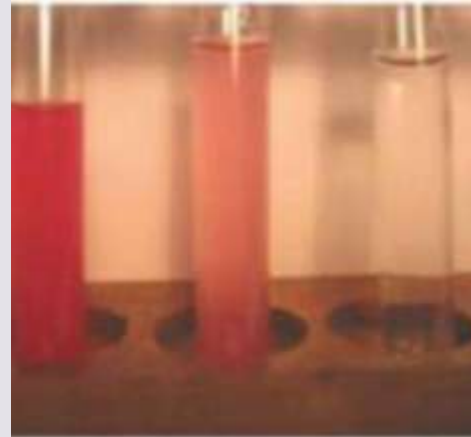
Ρόδινο:  
Ερυθρά  
 $400-6000/\text{mm}^3$

Ξανθοχρωματικό :  
χολερυθρίνη  
πρωτεΐνη  $> 150 \text{ mg/dL}$   
ίκτερος  
νεογνά

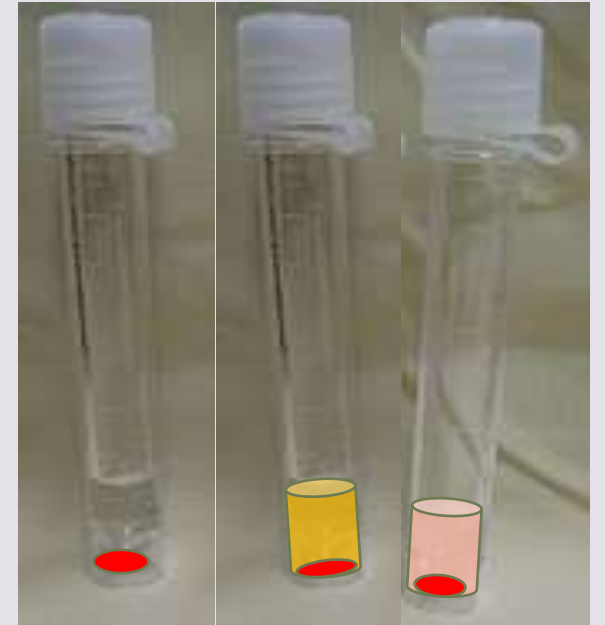
# τραυματισμός κατά την παρακέντηση vs υπαραχνοειδής αιμορραγία



τραυματισμός κατά την παρακέντηση



αιμορραγία



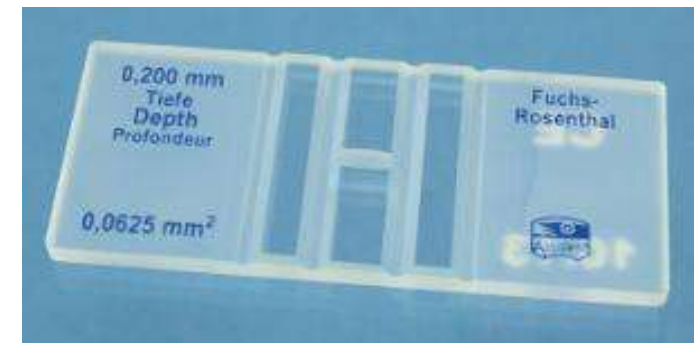
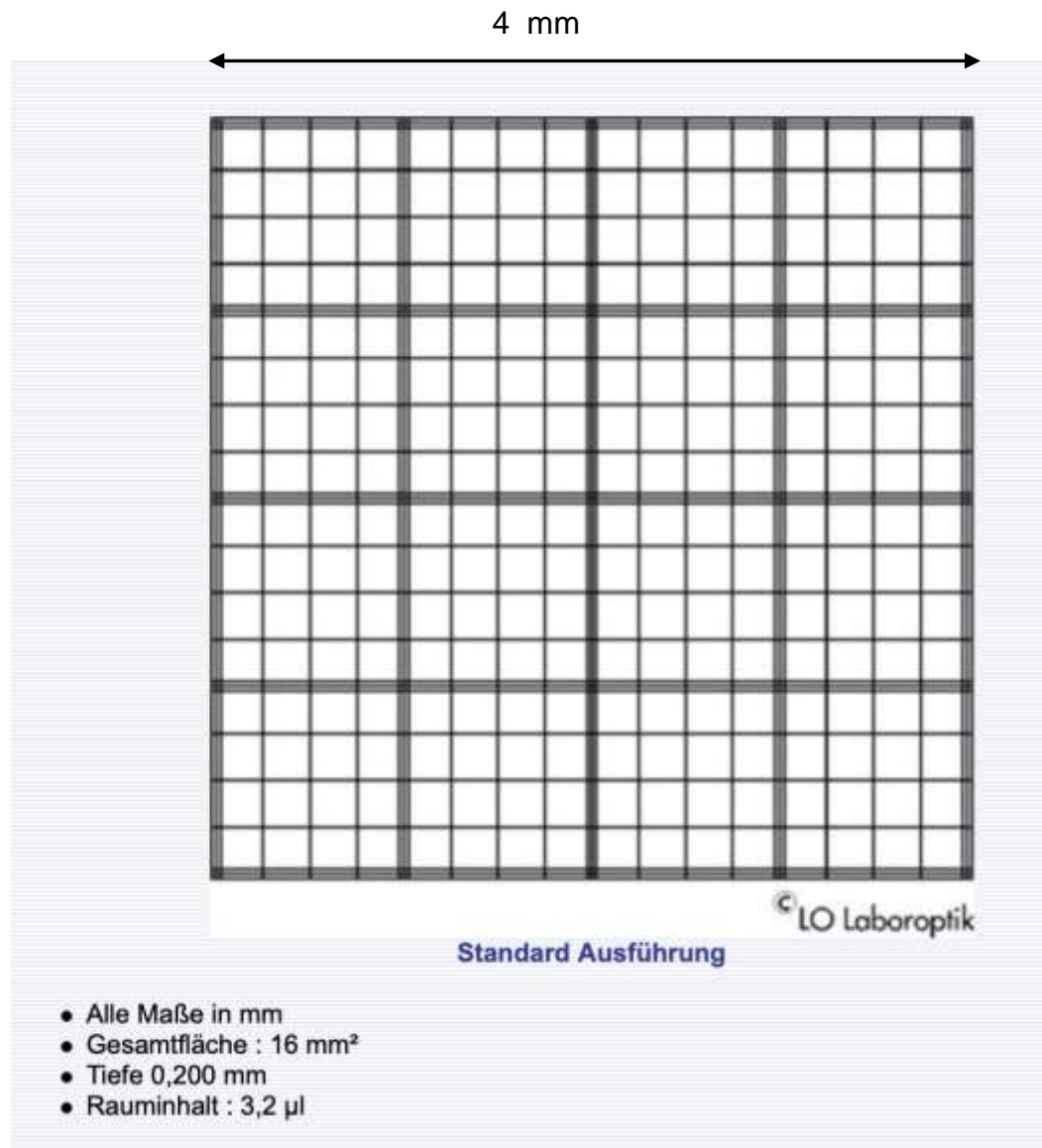
## Γλυκόζη (mg/dL)

- <40: παθολογική
- Βακτηριακή 80 % < 40, 20 % <10
- 20-40: φυματιώδης, μυκητική, πρωτοπαθής αμοιβαδική και λίγες περιπτώσεις νευροσύφιλης
- Φυσιολογική στις ιογενείς μηνιγγίτιδες εκτός από ιό παρωτίτιδας, HSV, VZV

## Πρωτεΐνη (mg/dL)

πρωτεΐνη ΕΝΥ/αίμα 1/14-6213  
15-45 mg/dL φ.τ.  
45-75 μικρή αύξηση  
75-100 μέτρια αύξηση  
100-500 μεγάλη αύξηση  
500-3500 πολύ μεγάλη αύξηση

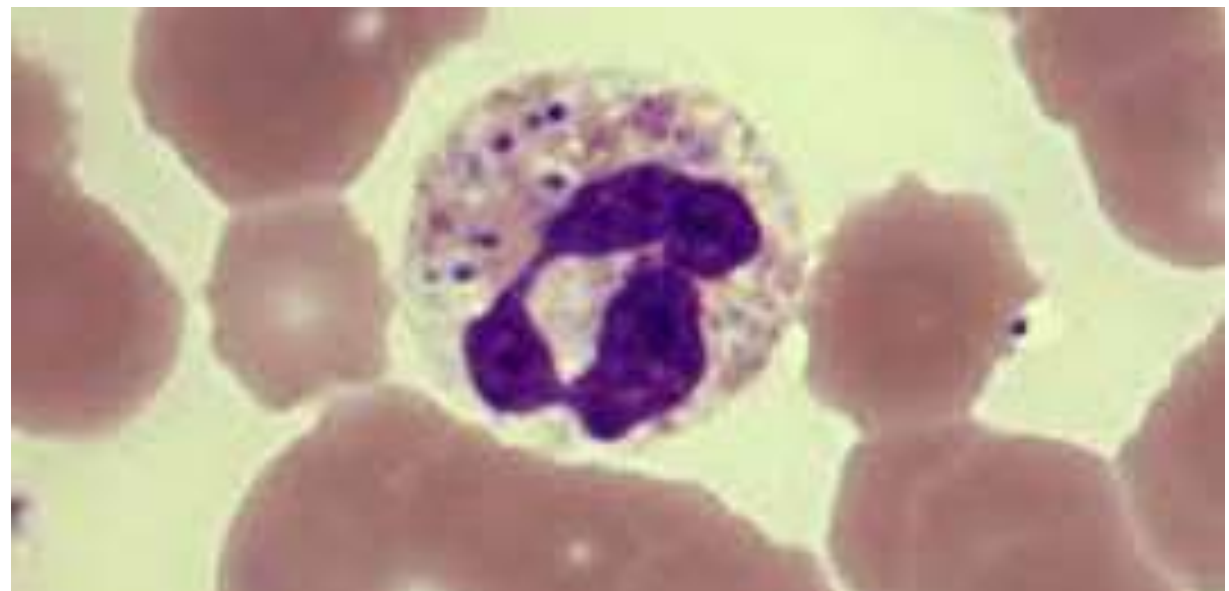
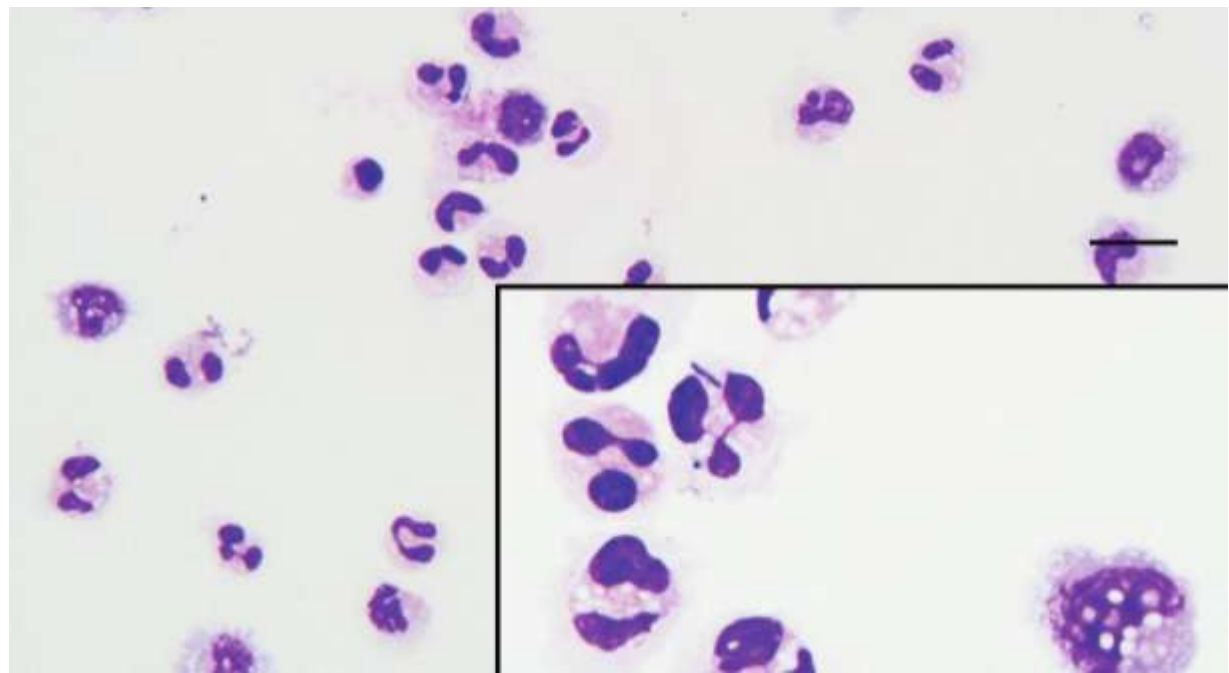
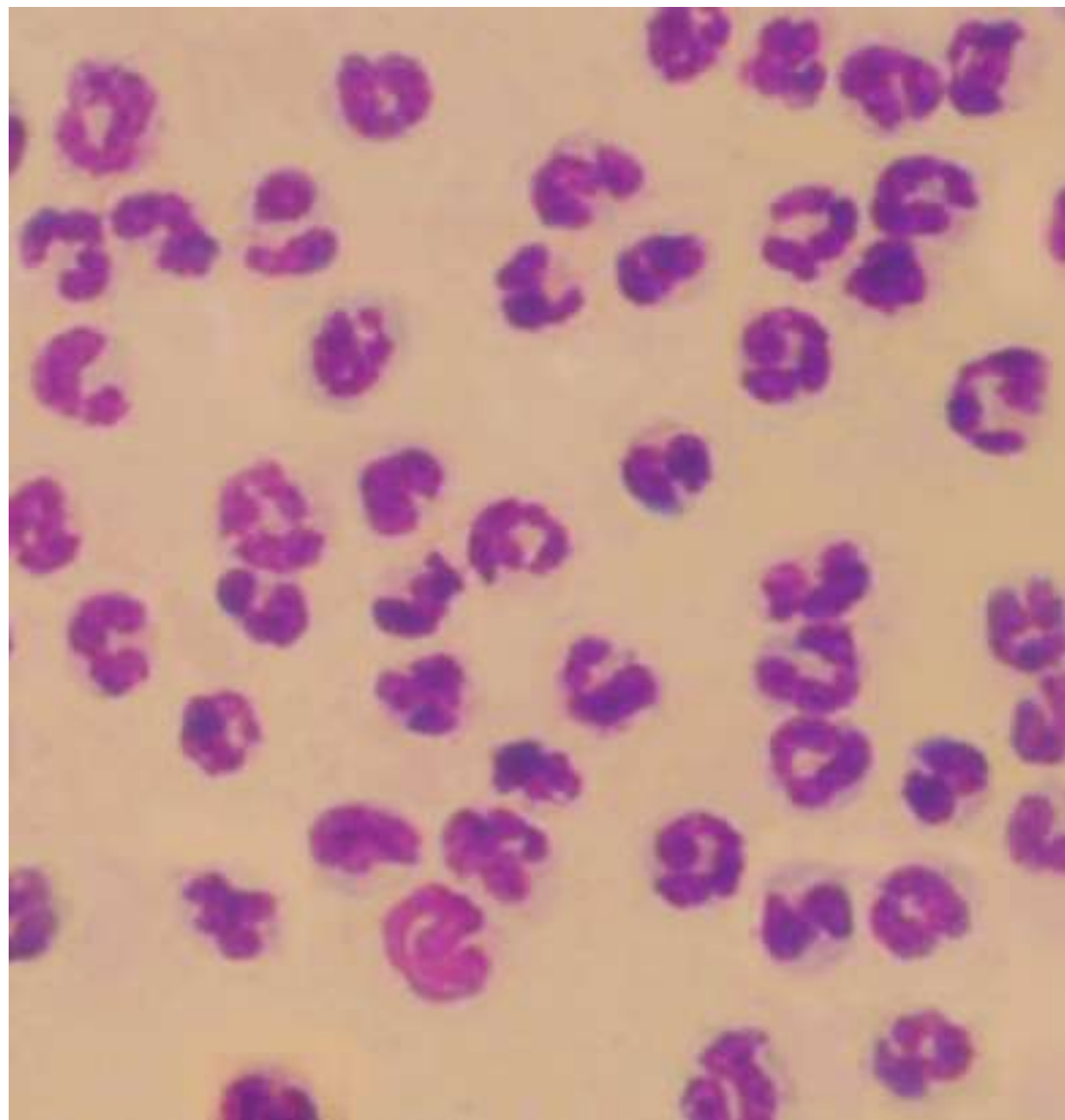
Οξεία βακτηριακή >100 mg/dL (90%)  
Ιογενής συνήθως 50-80 mg/dL  
Φυματιώδης 100-150 mg/dL  
Μυκητική/νευροσύφιλη 50-200 mg/dL  
Πρωτοπαθής μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από το πρωτόζωο *Naegleria* μέχρι και 1000 mg/dL





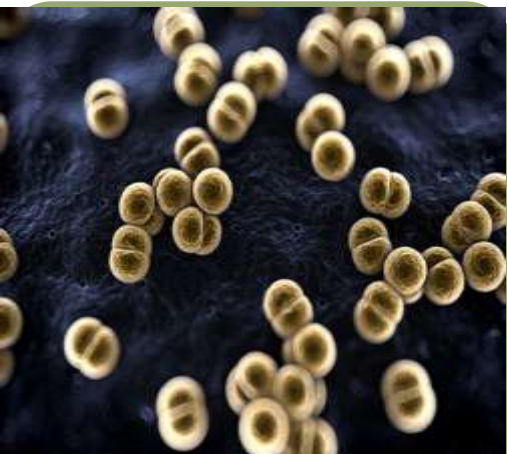
$$\text{Adjusted WBCs in CSF} = \text{Actual WBCs in CSF} - \frac{\text{WBC in blood} \times \text{RBCs in CSF}}{\text{RBCs in blood}}$$





## Ευρήματα στο ΕΝΥ σε Διάφορες Μορφές Μηνιγγίτιδας

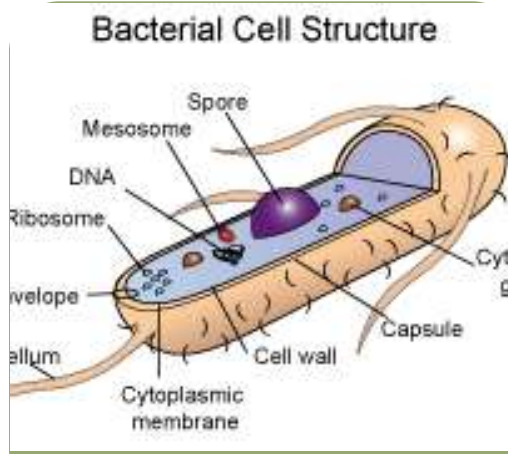
	Φυσιολογικές τιμές	Βακτηριακή	Ιογενής	Φυματιώδης
Αριθμός Λευκών /mm <sup>3</sup>	0-5	>1000	<500	<200
Τύπος Λευκών	Λεμφοκύτταρα	πολυμορφοπύρρηνα	Λεμφοκύτταρα	Λεμφοκύτταρα
Γλυκόζη ΕΝΥ/ορού	≥0.6	Μειωμένη	Φυσιολογική	Μειωμένη
Λεύκωμα (mg/dl)	15-45	>100	50-80	100-150



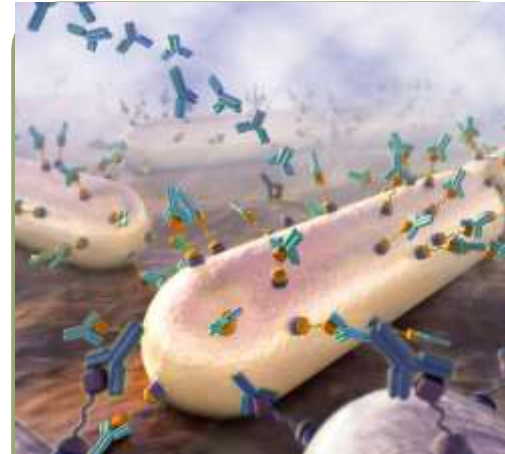
άμεση  
μικροσκόπηση  
(μύκητας, παράσιτο)  
μικροσκόπηση μετά  
από χρώση (Gram,  
ZN, May Giemsa)  
(βακτήρια, μύκητες,  
κύστεις/παράσιτα,  
πρωτόζωα)



καλλιέργεια σε  
θρεπτικά υλικά  
(βακτήρια, μύκητες,  
τροφοζωΐτης  
αμοιβάδας)  
κυτταροκαλλιέργειες  
(ιοί)



ανίχνευση/ποσοτικο-  
ποίηση αντιγόνων  
(βακτήρια, μύκητες)  
(latex, later flow  
immunoassay)  
ανίχνευση/  
ποσοτικοποίηση  
γενετικού υλικού  
(PCR, RT-PCR,  
singleplex, multiplex,  
NGS)



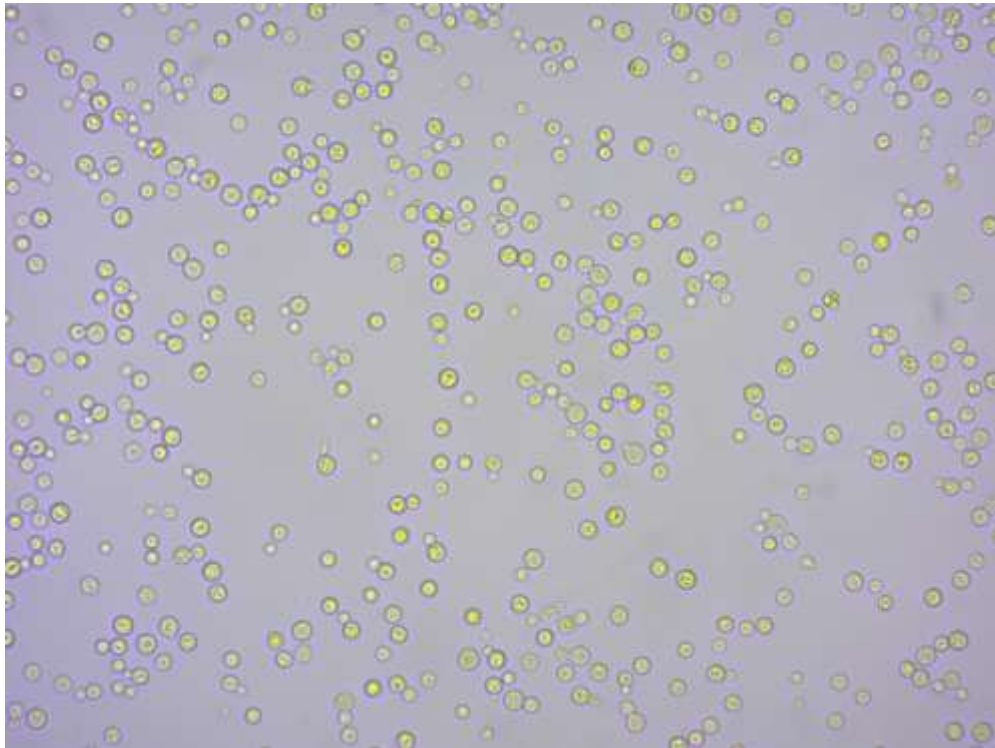
ανίχνευση  
αντισωμάτων  
(IgG/IgM WNV,  
VDRL, IgG/IgM *B.  
burgdorferi*)



ανεύρεση λοιμογόνου παράγοντα



άμεση μικροσκόπηση (μύκητας, παράσιτο)

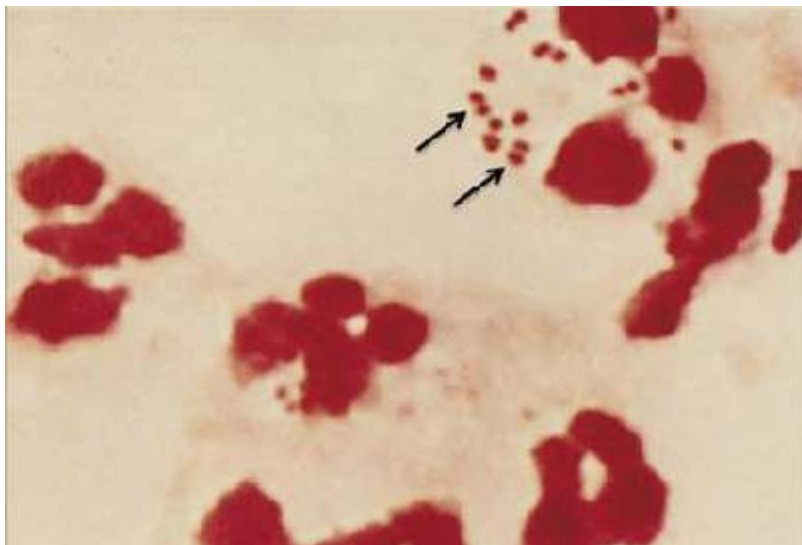


*Cryptococcus neoformans*



*Naegleria fowleri* trophozoite: A wet mount of (arrow) in CSF. Image used with permission of the author, Francine Marciano-Cabral

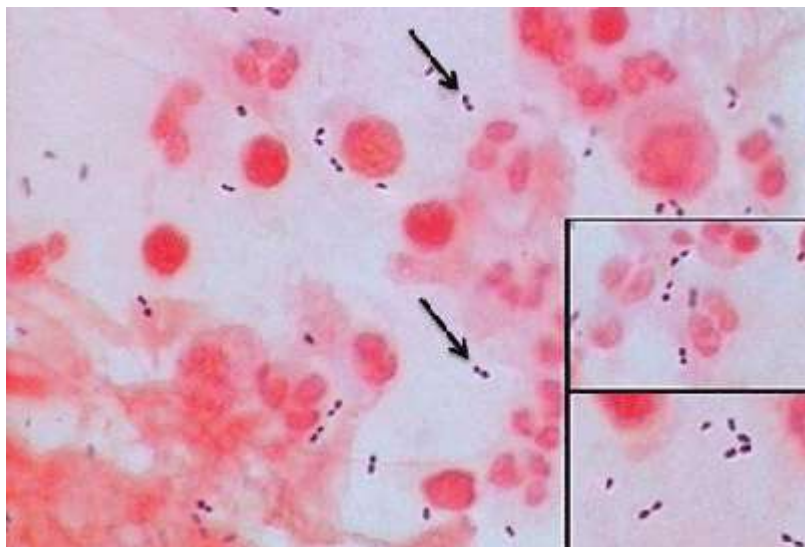
μικροσκόπηση μετά από χρώση (Gram, ZN, May Giemsa) (βακτήρια, μύκητες, κύστεις, παράσιτα)



Η ευαισθησία της χρώσης Gram εξαρτάται από τον μικροοργανισμό: *L. monocytogenes* 25-35 %, *H. influenzae* 50 %, *N. meningitidis* 70-90%, *S. pneumoniae* 90%.

Η ειδικότητα είναι σχεδόν 100%.

Η χαμηλή συγκέντρωση βακτηριακών κυττάρων, η καθυστερημένη μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο και η προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών - ιδιαίτερα παρεντερική - μειώνει την πιθανότητα να ανιχνευθεί το παθογόνο μέσω Gram.

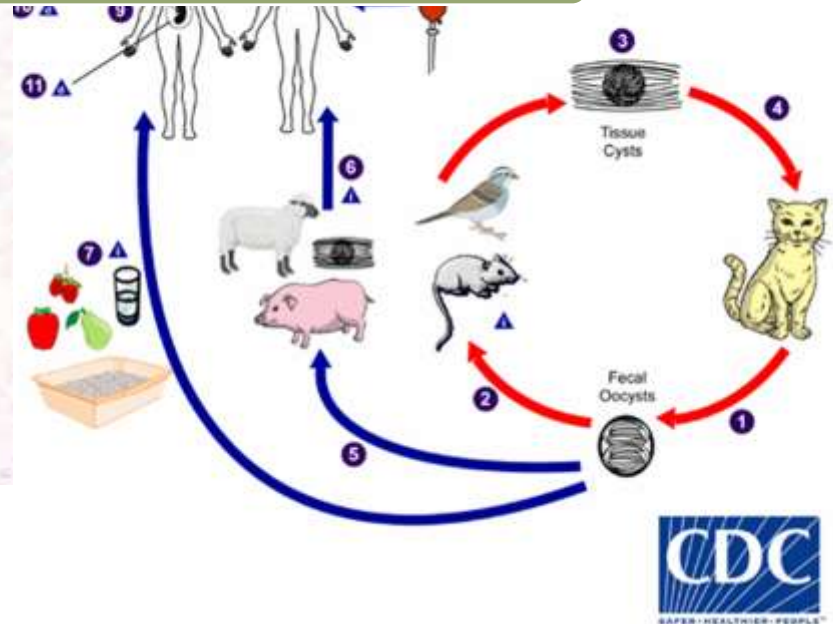
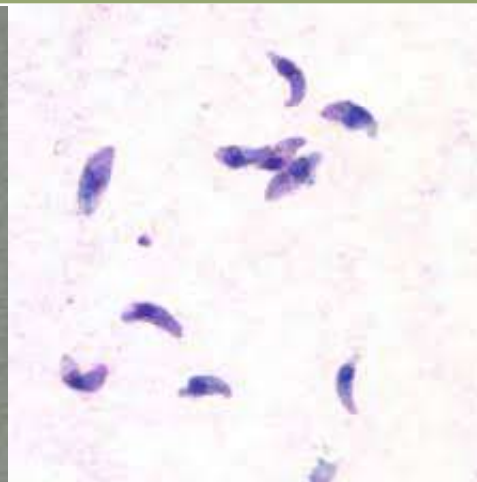


μικροσκόπηση μετά από χρώση (Gram, ZN, May Giemsa) (βακτήρια *M. tuberculosis*, μύκητες, κύστεις/παράσιτα, πρωτόζωα)



ευαισθησία <20 %

μικροσκόπηση μετά από χρώση (Gram, ZN, **May Giemsa**) (βακτήρια, μύκητες, **κύστες, παράσιτα**)



Infection

DOI 10.1007/s15010-015-0730-9

CASE REPORT

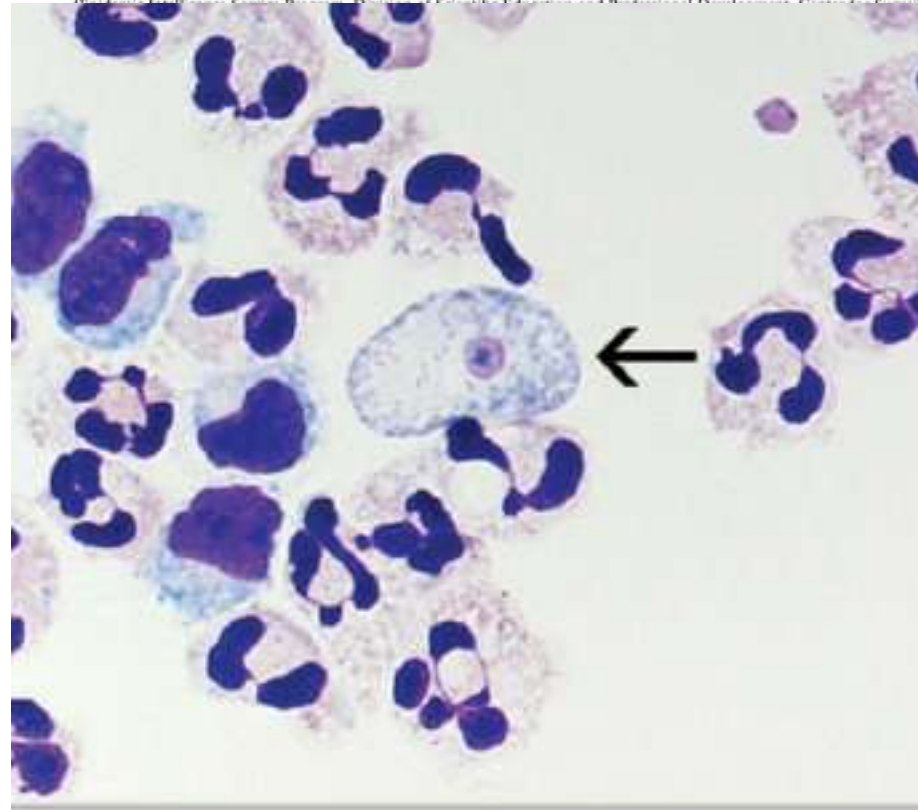
## ***Toxoplasma gondii* meningoencephalitis without cerebral MRI findings in a patient with ulcerative colitis under immunosuppressive treatment**

**S. F. Assimakopoulos · V. Stamouli · D. Dimitropoulou ·  
A. Spiliopoulou · G. Panos · E. D. Anastassiou ·  
M. Marangos · I. Spiliopoulou**

κύστες *T. gondii* με βραδυζώιτες στο ENY

## Diagnosis, Clinical Course, and Treatment of Primary Amoebic Meningoencephalitis in the United States, 1937–2013

Linda G. Capewell,<sup>1,2</sup> Aaron M. Harris,<sup>1</sup> Jonathan S. Yoder,<sup>2</sup> Jennifer R. Cope,<sup>2</sup> Brittany A. Eddy,<sup>2</sup> Sharon L. Roy,<sup>2</sup> Govinda S. Visvesvara,<sup>2</sup> LeAnne M. Fox,<sup>3</sup> and Michael J. Beach<sup>2</sup>



**Figure 2.** A cytospin of fixed CSF showing an *N. fowleri* trophozoite (arrow) stained with Giemsa-Wright amidst polymorphonuclear leukocytes and a few lymphocytes. Within the trophozoite, the nucleus and nucleolus can be seen. Magnification,  $\times 1000$ .

## καλλιέργεια σε θρεπτικά υλικά (βακτήρια, μύκητες, τροφοζωΐτης αμοιβάδας)

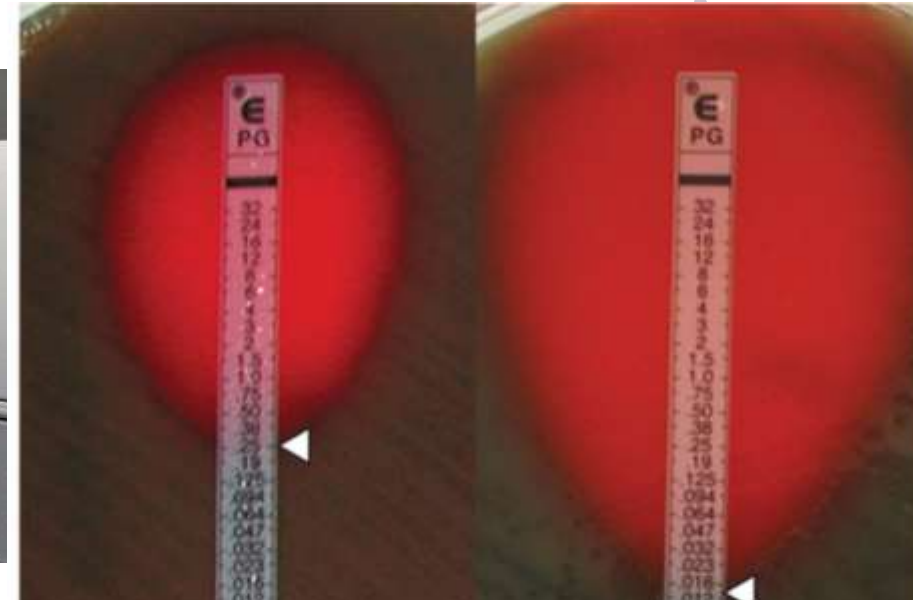
- Gold standard
- Υλικό από το ίζημα εμβολιάζεται σε τρυβλία με αιματούχο κ σοκολατόχρωμο άγαρ
- Τα τρυβλία επωάζονται σε ατμόσφαιρα CO<sub>2</sub> στους 35-37° C για 3 ημ.
- ευαισθησία 50-90 %, επηρεάζεται αρνητικά από την χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, καθυστερημένη μεταφορά στο εργαστήριο.
- αύξηση ποσοστών ανίχνευσης μετά από εμβολιασμό σε φιάλες αιμοκαλλιέργειας (SDS-N. meningitidis) - θειογλυκολικό ζωμό).
- αποτέλεσμα καθυστερεί 24-72 ώρες---MALDI-TOF MS



Απαραιτήτως ταυτόχρονη  
λήψη αίματος

*S. pneumoniae* (+): 75 %  
*N. meningitidis* (+): 40-60 %  
*H. influenzae* (+): 50-90 %

ταυτοποίηση  
έλεγχος ορότυπου  
γονιδιακός έλεγχος  
αντιβιογράμμα



Penicillins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Benzympenicillin (indications other than meningitis) <sup>2</sup>	0.06	2
Benzympenicillin (meningitis)	0.06	0.06
Cefotaxime (indications other than meningitis)	0.5	2
Cefotaxime (meningitis)	0.5	0.5

**TABLE 4.2. Specific antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis<sup>a</sup>**

Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin susceptible (MIC <0.06 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	10–14 days	
	Penicillin resistant (MIC >0.2 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC 0.5 µg/mL)			
	Cephalosporin resistant (MIC >2 µg/mL)	Vancomycin plus rifampicin, or vancomycin plus ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin plus ceftriaxone or cefotaxime <sup>c</sup>	Vancomycin plus moxifloxacin, <sup>b</sup> linezolid	10–14 days
	<i>Neisseria meningitidis</i>			
	S ≤	R >		
Benzympenicillin (all indications)	0.25	0.25		
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin or ampicillin, penicillin G <sup>d</sup>	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	7 days	
		Cefipime, meropenem, ciprofloxacin or chloramphenicol	7 days	
		trimethoprim-sulfamethoxazole, moxifloxacin, <sup>b</sup> meropenem, linezolid	At least 21 days	
<i>Haemophilus influenzae</i>	β-Lactamase negative	Amoxicillin or ampicillin	7–10 days	
	β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxim	7–10 days	
	β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime plus meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	At least 14 days	
	Methicillin resistant	Vancomycin <sup>f</sup>	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, <sup>e</sup> fosfomycin, <sup>e</sup> daptomycin	At least 14 days
	Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid <sup>f</sup>	Rifampicin, <sup>e</sup> fosfomycin, <sup>e</sup> daptomycin <sup>b</sup>	At least 14 days

<sup>a</sup>Recommendations must be in accordance with the results of the susceptibility testing.

<sup>b</sup>Based on case reports.

<sup>c</sup>Ceftriaxone dose 2 g q12h and cefotaxime 2–3g q6h.

<sup>d</sup>Adding an aminoglycoside can be considered.

<sup>e</sup>Must not be used in monotherapy.

<sup>f</sup>Addition of rifampicin can be considered.

Αυξημένα ποσοστά στελεχών *S. pneumoniae* μη ευαίσθητων στην πενικιλίνη (PNSP) έχουν αναφερθεί σε Ευρωπαϊκές χώρες (2020 Ισπανία 24%) Στην Ελλάδα τα PNSP στελέχη φθάνουν το 18.4% (1997-2003).

Kanavaki, S., et al. . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **24**, 693–696 (2005).

Βαθμιαία αύξηση των στελεχών *N. meningitidis* ανθεκτικών στην πενικιλίνη

Willerton L et al. *PLoS One* 2021; 16:e0260677



# The recommended empiric treatment for bacterial meningitis patients is based on age and local resistance rates,



**Table 4.1 Empiric antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis [3]**

Patient group	Standard treatment		Intravenous dose <sup>a</sup>
	Reduced <i>Streptococcus pneumoniae</i> antimicrobial sensitivity to penicillin	<i>S. pneumoniae</i> susceptible to penicillin	
Neonates <1 month old	Amoxicillin/ampicillin/penicillin plus cefotaxime, or amoxicillin/ampicillin plus an aminoglycoside		Age <1 week: cefotaxime 50 mg/kg q8h; ampicillin/amoxicillin 50 mg/kg q8h; gentamicin 2.5 mg/kg q12h Age 1–4 weeks: ampicillin 50 mg/kg q6h; cefotaxime 50mg/kg q6–8h; gentamicin 2.5 mg/kg q8h; tobramycin 2.5 mg/kg q8h; amikacin 10 mg/kg q8h
Age 1 month to 18 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Vancomycin 10–15 mg/kg q6h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 10 mg/kg q12h up to 600 mg/day; cefotaxime 75 mg/kg q6–8h; ceftriaxone 50 mg/kg q12h (maximum 2 g q12h)
Age >18 and <50 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6 h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h
Age >50 years, or Age >18 and <50 years plus risk factors for <i>Listeria monocytogenes</i> <sup>a</sup>	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Cefotaxime or ceftriaxone plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h, amoxicillin or ampicillin 2 g q4h

<sup>a</sup> Diabetes mellitus, use of immunosuppressive drugs, cancer and other conditions causing immunocompromise.

van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062927

Table 1. Empirical Antibiotic Therapy for Suspected Bacterial Meningitis

Age or predisposing condition	Suspected pathogens <sup>a</sup>	Antibiotic therapy <sup>b</sup>	Intravenous (IV) antibiotic dosing for adults with normal kidney function
Neonate (<1 mo)	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin plus cefotaxime or gentamicin	Vancomycin: 15 to 20 mg/kg IV every 8 to 12 h (not to exceed 2 g per dose or a total daily dose of 60 mg/kg)
1-23 mo	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Vancomycin plus cefotaxime or ceftriaxone	Ceftriaxone: 2 g IV every 12 h
2-50 y	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Vancomycin plus cefotaxime or ceftriaxone	Cefotaxime: 2 g IV every 4 to 6 h
>50 y	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Vancomycin plus cefotaxime or ceftriaxone plus ampicillin	Ampicillin: 2 g IV every 4 h
Immunosuppression <sup>c</sup>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> species	Vancomycin plus cefotaxime or ceftriaxone plus ampicillin	Aztreonam: 2 g IV every 4 or 6 h

<sup>a</sup> Listed in order of the most common pathogens.

<sup>b</sup> Cefotaxime or ceftriaxone alone is appropriate in countries where the prevalence of cephalosporin-resistant pneumococcus is less than 1%.

<sup>c</sup> Immunosuppression includes AIDS, solid organ or bone marrow transplant, and long-term steroid prescriptions.

JAMA | Review

# Progress and Challenges in Bacterial Meningitis

## A Review

Rodrigo Hasbun, MD, MPH

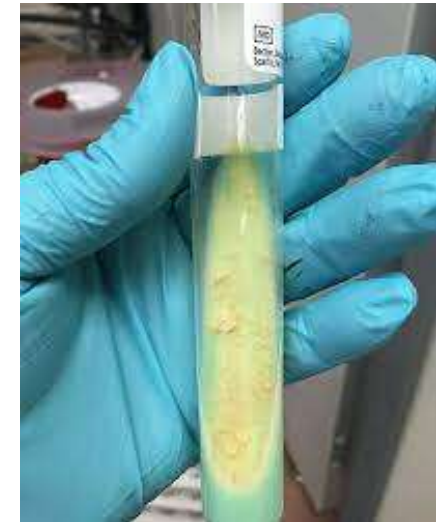
JAMA December 6, 2022 Volume 328, Number 21

# *M. tuberculosis*



Se

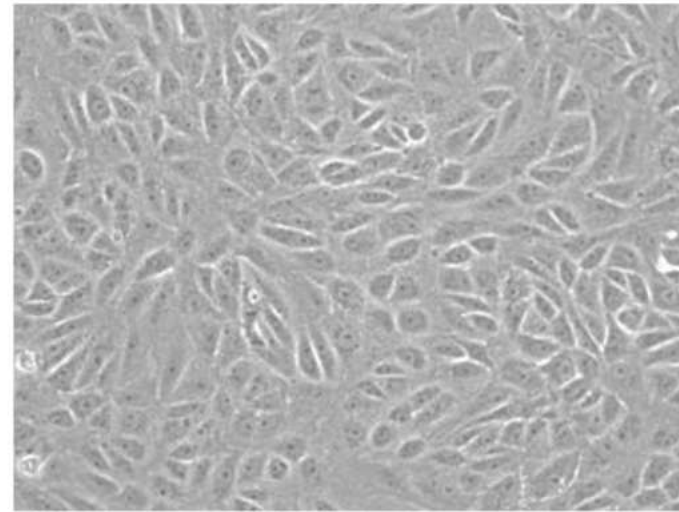
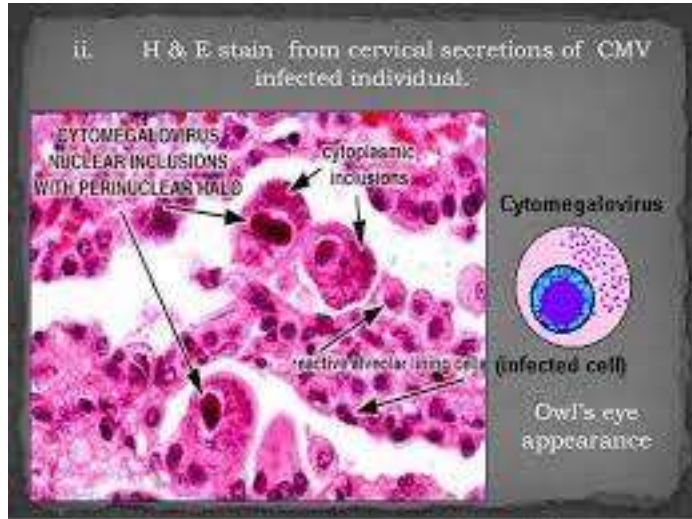
MGIT 10,2-55,8 %



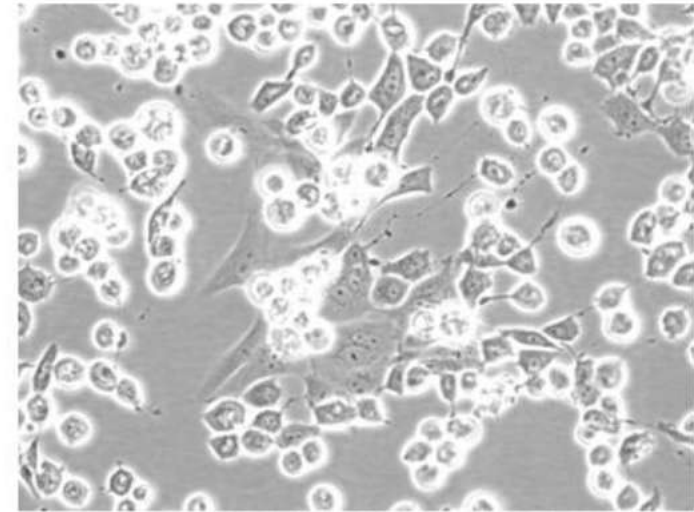
LJ 4,3-48 %

# κυτταροπαθόνες αλλοιώσεις σε κυτταρικές σειρές (ιοί)

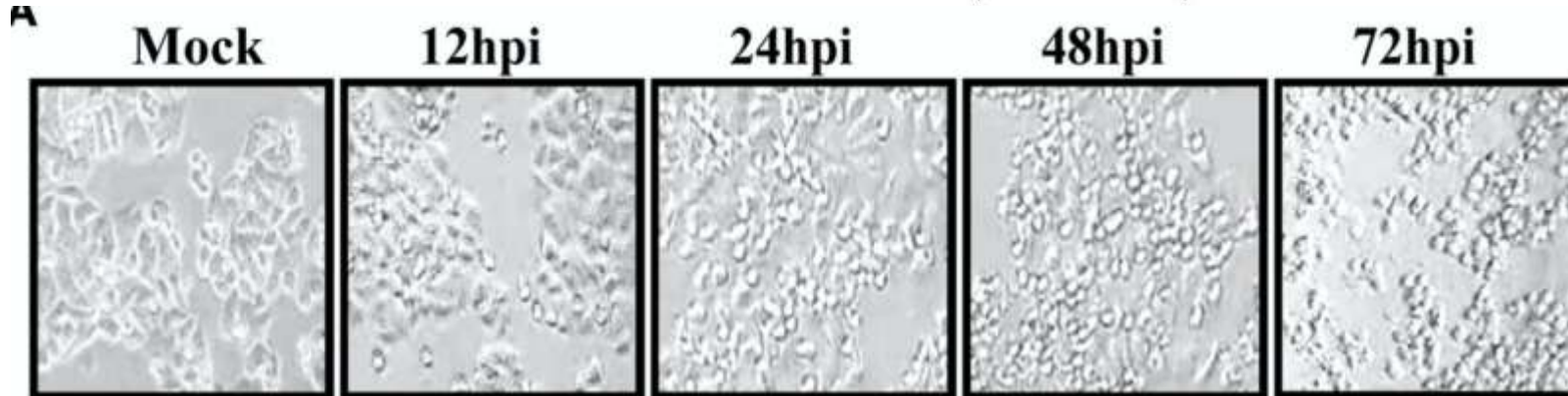
ATCC® Number: **VR-734™**  
Agent: **Human herpesvirus 2**  
Strain: **G**



Uninfected host (ATCC® CCL-81™)



Infected host (ATCC® CCL-81™) showing CPE



Dong Y, Liu J, Lu N, Zhang C. Enterovirus 71 Antagonizes Antiviral Effects of Type III Interferon and Evades the Clearance of Intestinal Intraepithelial Lymphocytes. *Front Microbiol.* 2022;12:806084. doi: 10.3389/fmicb.2021.806084.

## ανίχνευση αντιγόνων (βακτήρια, μύκητες) (latex)



- Η συγκολλητινοαντίδραση Latex αποτελεί μία ταχεία μέθοδο για τον καθορισμό του αιτιολογικού παράγοντα. Η ευαισθησία στο ENY διαφέρει ανάλογα με τον μικροοργανισμό (*H. influenzae* 78-100%, *S. pneumoniae* 59-100%, *N. meningitidis* 22-93%). Στην κλινική πράξη προσφέρει μικρή βοήθεια, ιδ εάν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών (η ευαισθησία μειώνεται από 60% σε 9%). ΣΕ (-) καλλιέργεια, θετικό μόνο στο 7 % των δειγμάτων. θετικό σε  $\geq 10^6$  bac/mL.
- Χρησιμοποιείται για ανίχνευση κ άλλων παθογόνων πχ *Cryptococcus* spp



- Η ανίχνευση του αντιγόνου του *S. pneumoniae* στο ENY με ανοσοχρωματογραφία (lateral flow immunoassay- *BinaxNow* ) έχει υψηλή ευαισθησία (98.6-100%) κ ειδικότητα (99,3-100 %)-πιθανές διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλους στρεπτοκόκκους.
- *Lateral flow immunoassay* για *Cryptococcus neoformans* & *C. gattii* (CrAg LFA) ευαισθησία (100%) κ ειδικότητα 99.8 %. Υπερτερεί σε ευαισθησία της συγκολλητινοαντίδρασης.

# Ανίχνευση γενετικού υλικού - Μοριακές μέθοδοι PCR (polymerase chain reaction)

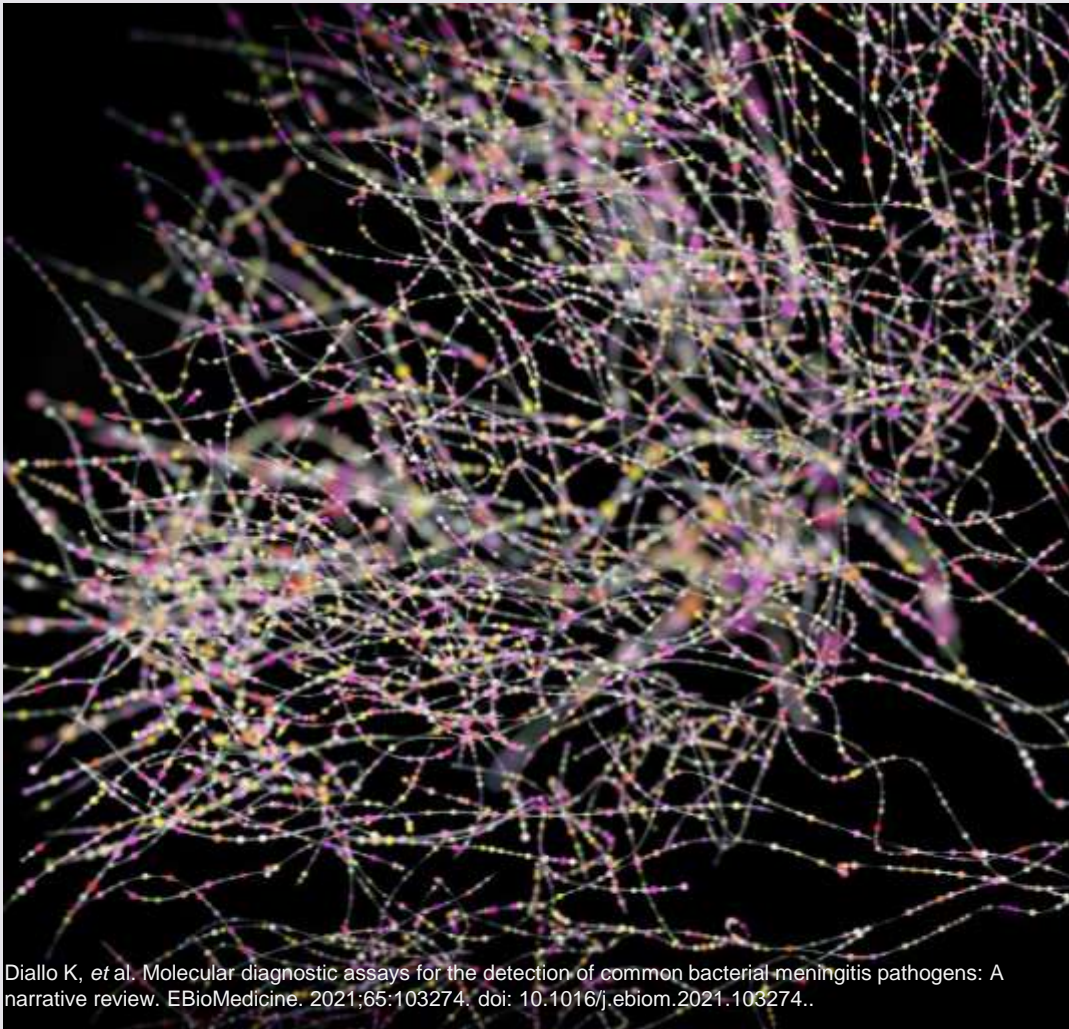
Η ευαισθησία και η ειδικότητα για τη διάγνωση βακτηριακής λοίμωξης διαφόρων singleplex PCR είναι 91-100%.

Multiplex PCR έχει χαμηλότερη ευαισθησία (73-94%), και ειδικότητα (98-100%) εν συγκρίσει με την singleplex PCR.

Όριο ανίχνευσης 100-1000 βακτηρια/mL.

LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) έχει ευαισθησία 80-100% και ειδικότητα 99-100%. Όριο ανίχνευσης 100 βακτήρια/mL.

Σε μελέτες 33% -57 % διαγνώσθηκε MONO με PCR ενώ η PCR ήταν αρνητική στο 5% των περιστατικών με θετική καλλιέργεια.



# Μειονεκτήματα...

- ❖ είναι δυνατή μόνο σε εργαστήρια με κατάλληλη υποδομή κ εξειδικευμένο προσωπικό (*LAMP*).
- ❖ αδυναμία ελέγχου ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες/οροτύπηση/επιδημιολογικές μελέτες.
- ❖ Ε'ΑΝ ΤΟ ΠΑΘΟΓΟΝΟ ΑΙΤΙΟ ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΤΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΕΙ Η PCR? (*NGS*)
- ❖ παιδιά: PCR για DNA πνευμονιοκόκκου στο **αίμα** μπορεί να είναι θετική ακόμα κ σε αποικισμό (όχι βακτηραιμία)

Άρα η PCR δεν μπορεί να αντικαταστήσει την καλλιέργεια ENY αλλά βοηθά, ιδιαίτερα εάν η Gram είναι αρνητική (πχ λόγω χορήγησης αντιβιοτικών).



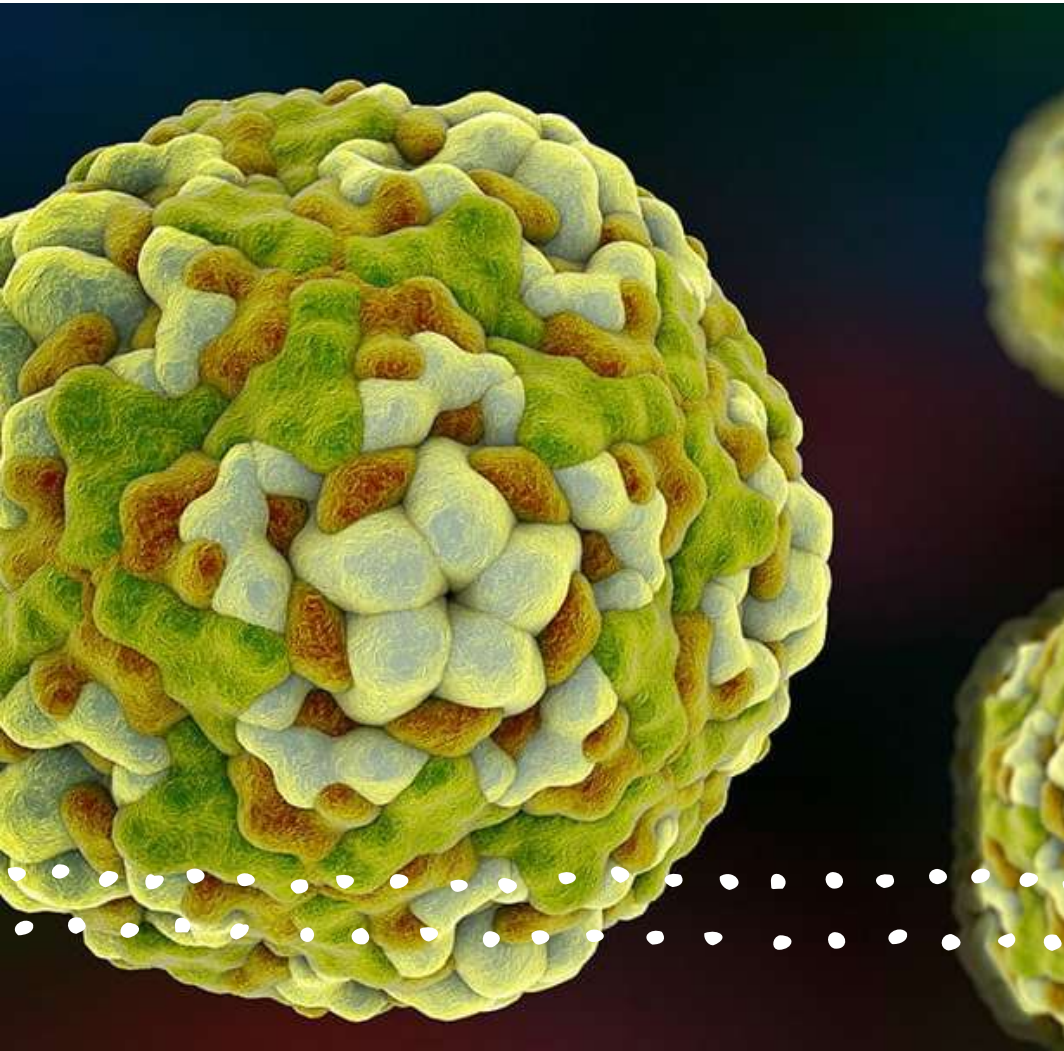
## Μοριακές τεχνικές *M.tuberculosis*

ταχείες-έλεγχος ευαισθησίας σε αντιφυματικά  
ακριβές-δεν διακρίνει ζώντα από νεκρά βακτήρια

Gene Xpert MTB/Rif Ultra *IS6110-IS1081* (*IS6110*, ~16 copies/cell; *IS1081*, ~5 copies/cell) and rifampin resistance *rpo B* gene  
Se 76,5-95% Sp 95-100 %. (όριο ανίχνευσης ~200 βακτήρια/mL). Σύσταση από WHO 2017 για διάγνωση φυματιώδους μηνιγγίτιδας

M-LAMP (*IS6110* + *mpb-64*) Se 96 %, Sp 100%

# μοριακές μέθοδοι για ανίχνευση ιών



- gold standard μέθοδος εκλογής για εργαστηριακή διερεύνηση ιογενούς αιτιολογίας διότι η καλλιέργεια σε κυτταρικές σειρές είναι χρονοβόρα, απαιτεί ειδικές υποδομές, έχει χαμηλή ευαισθησία (0-38 %) και η ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων καθυστερεί 3-4 εβδομάδες. Όριο ανίχνευσης  $2 \times 10^3 - 10^4 / \text{mL}$ .

## Εντεροϊοί

NPEV Xpert EV assay Se 94.69 %, Sp 100 %, PPV 100 %, NPV 98.1 %. pleconaril?.

## HSV-1, HSV-2

Simplexa HSV-1/2 Direct Se >97.1 % Sp >98.9 %.

FN : πρώτες ημέρες από έναρξη συμπτωματολογίας. IDSA σε αρνητικό αποτέλεσμα και ισχυρή κλινική υποψία επανάληψη 3-7 ημ μετά. Αρνητική >10-14 ημέρες acyclovir.

## VZV

εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα- PCR+, αγγειοπάθεια σχετιζόμενη με VZV:PCR+ στο 28% των περιπτώσεων, επικουρικά χρησιμοποιείται το VZV antibody index

$$\frac{[\text{CSF VZV IgG}] \times [\text{Serum total IgG}]}{[\text{Serum VZV IgG}] \times [\text{CSF total IgG}]}$$

Vetter P, et al. Diagnostic challenges of central nervous system infection: extensive multiplex panels versus stepwise guided approach. Clin Microbiol Infect. 2020 Jun;26(6):706-712. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.013.

Matthews E, Beckham JD, Piquet AL, Tyler KL, Chauhan L, Pastula DM. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. Curr Trop Med Rep. 2022;9(3):92-100. doi: 10.1007/s40475-022-00255-8. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36186545; PMCID: PMC9510386.

Vaugon E, Mircescu A, Caya C, Yao M, Gore G, Dendukuri N, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2022 Dec;28(12):1547-1557. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.004. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35718347.

# The Filmarray® Meningitis/Encephalitis (ME) panel

(BioFire Diagnostics, LLC, Salt Lake City, UT, USA) (FDA approved)

ταυτόχρονη ανίχνευση 14 παθογόνων: 7 ιούς (CMV, EV, HSV-1, HSV-2, human herpesvirus 6 (HHV-6), human parechovirus, VZV), 6 βακτήρια (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*) και 2 ζυμομύκητες (*Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*).

ταχεία μέθοδος, εύχρηστη, μικρός όγκος ΕΝΥ

NPV 99.9%, PPV 95.2%. Βασικά μειονεκτήματα: μικρός αριθμός θετικών αποτελεσμάτων σε συγκεκριμένα παθογόνα (*E. coli*, *HpeV*) - απουσία θετικών αποτελεσμάτων για *L. monocytogenes* *N. meningitidis*

FN: HSV-1 & 2 7/26 & 7/55. FN HSV-1 & 2 3/19 & 2/42, VZV 3/61, enteroviruses 13/122. Συσχέτιση με όριο ανίχνευσης.

FN: 24/50 *Cryptococcus* σε σύγκριση με την ανίχνευση αντιγόνου (μέθοδος αναφοράς)

FP για βακτήρια (23/53)-λάθος χειρισμοί, *Cryptococcus* (1/1) και ιούς (10/282-HHV-6)-μόνο ποιοτικό αποτέλεσμα-ποσοτικοποίηση μόνο με RT-PCR για διάγνωση οξείας λοίμωξης-απόκρισης στην αγωγή

EBV, JC, measles, mumps, adenovirus, LCMV, rabies,...

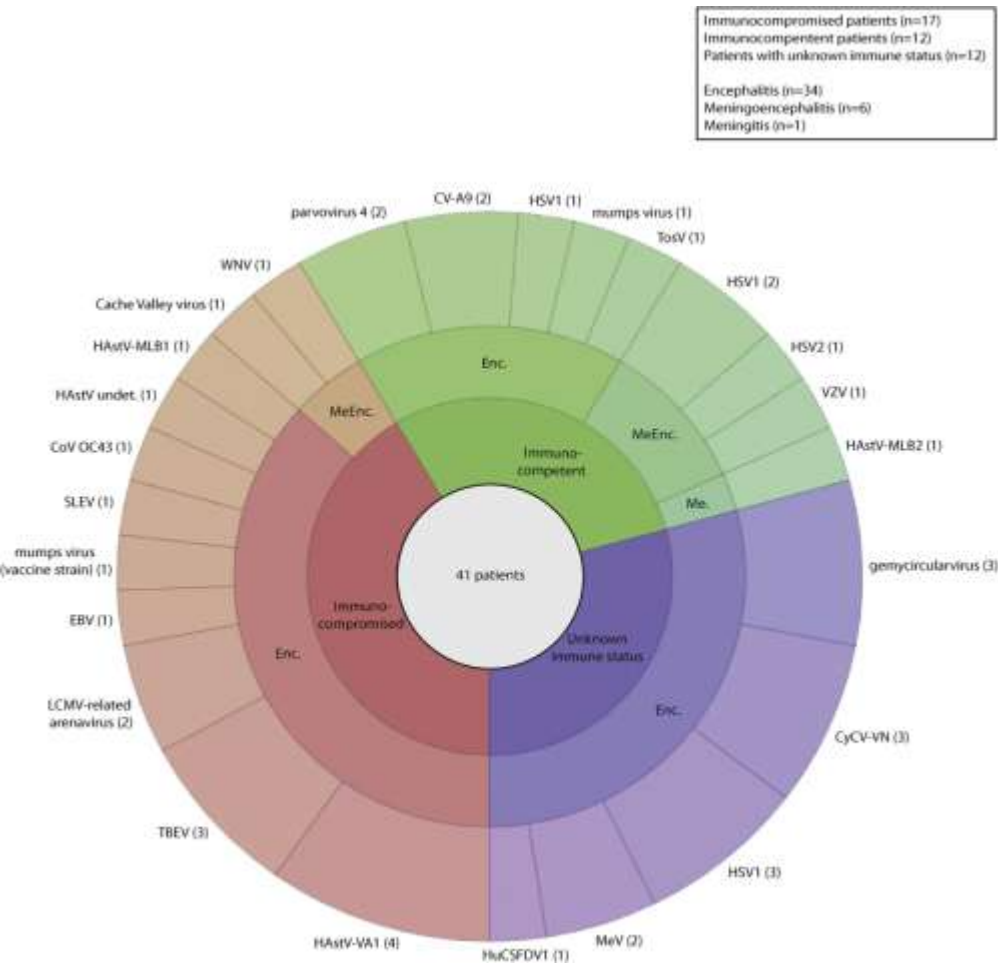
Vetter P, et al. Diagnostic challenges of central nervous system infection: extensive multiplex panels versus stepwise guided approach. Clin Microbiol Infect. 2020 Jun;26(6):706-712. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.013.

Matthews E, Beckham JD, Piquet AL, Tyler KL, Chauhan L, Pastula DM. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. Curr Trop Med Rep. 2022;9(3):92-100. doi: 10.1007/s40475-022-00255-8. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36186545; PMCID: PMC9510386.

Lindström J, et al. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. Clin Microbiol Infect. 2022;28(1):79-84. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.017.

Vaugon E, Mircescu A, Caya C, Yao M, Gore G, Dendukuri N, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2022 Dec;28(12):1547-1557. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.004. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35718347.

# Next Generation Sequencing (NGS) - High-throughput sequencing (HTS) -Metagenomics NGS (MNGS)



Δυνατή η ανίχνευση ιών που δεν περιλαμβάνονται στα αίτια μηνιγγιτιδων/εγκεφαλίτιδων

Ανίχνευση αιτιολογικού παράγοντα στο 8-13 % των περιστατικών.

Ιδιαίτερη σημασία σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Ανιχνεύει μεγάλο εύρος μικροοργανισμών.

Αρνητικά : αξιολόγηση του αποτελέσματος, κόστος-όφελος, μειωμένη ευαισθησία σε χαμηλό μικροβιακό φορτίο

## ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

- CRP >40 mg/L ευαισθησία 93% κ ειδικότητα 100 %.
- προκαλσιτονίνη

Εάν άλλες βακτηριακές λομώξεις όπως η σήψη/πνευμονία είναι στη διαφοροδιάγνωση τότε οι δείκτες φλεγμονής προσφέρουν μικρή βοήθεια.

## ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ιδιαίτερη σημασία εάν υπάρχει αντένδειξη ΟΝΠ. Η καλλιέργεια αίματος αποβαίνει θετική σε ποσοστά 40-90 % ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα (75 % για *S. pneumoniae*, 50–90% για *H. influenzae* και 40–60% για τον *N. meningitidis*).

εάν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών η πιθανότητα θετικοποίησης μειώνεται κατά 20 %.



Suspected CNS infection



### Reller criteria:

- Age <2 years old
- or
- Immunocompromised (HIV - organ transplant)
- or
- Elevated CSF cell count  $\geq 5$  nucleated cells
- or
- Elevated CSF protein >50 mg/dL protein

### Stop further CSF testing

- If LP performed < 48 hours after onset of symptoms, repeat it  $\geq 96$  hours after onset of symptoms (for HSV/VZV testing)
- If high clinical suspicion of CNS infection persists, discuss further testing with ID specialist



### Follow Algorithm

Suggested algorithm

If patient immunocompromised, call ID specialist

HIV Serology  
CSF cell count, glucose and protein level, aspect of the CSF

Purulent CSF  
Elevated number of white blood cells  
High neutrophil count  
Low glucose  
High protein

Gram stain  
Bacterial culture



Call ID specialist and discuss additional testing for bacteria depending on exposure/risk factors

Small bacterial panel:  
*S. pneumoniae, N. meningitidis*



Adapt clinical management accordingly

Clear CSF  
Elevated number of white blood cells  
High lymphocytes count  
Normal to low glucose  
Normal to high protein

Small viral panel:  
*HSV-1, HSV-2, VSV, EV*



Adapt clinical management accordingly

Gram stain



Bacterial/Mycobacterial culture  
Syphilis serology  
Borrelia serology  
TBE PCR/serology



Discuss additional testing with ID specialist depending on exposure/risk factors/imaging/EEG  
GenXpert TB, IGRA, CrAg, CMV, EBV, HHV-6, JCV, Rabies, LCMV, MeV, Arboviruses PCR/serology (WNV, Toscana virus...), intrathecal antibody synthesis (HSV, VZV, MeV...) ...

Θετικό HSV ή VZV αποτέλεσμα θα κατευθύνει την έναρξη acyclovir ενώ ένα θετικό EV αποτέλεσμα θα επιτρέψει την μείωση του χρόνου νοσηλείας του ασθενούς



## Εκτίμηση κινδύνου βακτηριακής μηνιγγίτιδας (βαθμονόμηση 0-6)-ΠΑΙΔΙΑ

- θετική Gram χρώση (2)
- CSF λεύκωμα > 80 mg/dL (1),
- ΠΜΠ περιφερικού αίματος > 10,000 cells/ $\mu$ L (1)
- σπασμοί (1)
- ΠΜΠ CSF >1000 cells/ $\mu$ L (1).

Σύνολο βαθμών  $\geq 2$  πιθανολογεί βακτηριακή μηνιγγίτιδα (Se 99.3%, Sp 62.1%, NPV 99.7%).

## Εκτίμηση κινδύνου βακτηριακής μηνιγγίτιδας - ΕΝΗΛΙΚΕΣ

- ανοσοκαταστολή
- ηλικία > 60 έτη
- παθολογική νευρολογική εξέταση
- Γλυκόζη CSF <45 mg/dL
- Λεύκωμα CSF >100 mg/dL
- Λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος >12,000cells/ $\mu$ L

Ασθενείς χωρίς κανένα από τα ανωτέρω : μηδενικός κίνδυνος για μηνιγγίτιδα



- πρωταρχικής σημασίας η ΤΑΧΥΤΑΤΗ διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας -> άμεση έναρξη κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.
- κύρια αίτια στους ενήλικες *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (B), *L. monocytogenes*.
- κύρια αίτια στα νεογνά GBS, *E. Coli*.
- ο HSV-1 κύριο αίτιο εγκεφαλίτιδας, άμεση έναρξης αντιϊκής αγωγής.
- VZV συχνό αίτιο ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε άτομα με ανοσοκαταστολή.
- Οι εντεροϊοί το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας, σε ποσοστό 5% σε παιδιά < 3 ετών σοβαρή νόσος εγκεφαλίτιδα, χαλαρές παραλύσεις.
- προσήλωση στο εμβολιαστικό πρόγραμμα.
- η εργαστηριακή διερεύνηση βασίζεται κύρια στην εξέταση του ΕΝΥ μικροσκόπηση, καλλιέργεια, ανίχνευση αντιγόνων και αντισωμάτων (έμμεσα). Οι μοριακές τεχνικές έχουν συμβάλει καθοριστικά στη διάγνωση, ιδιαίτερα στις ιογενείς λοιμώξεις.

