

Galvos smegenų nokardiozė: atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

L. Šalaševičius*

R. Kvaščevičius**

*Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

**Vilniaus universiteto
Neurologijos ir neurochirurgijos
klinika, Vilniaus universiteto
ligoninės Santaros klinikos,
Neurochirurgijos skyrius

Santrauka. *Ivadas.* Smegenų nokardiozė yra ypač reta, oportunistinė galvos smegenų infekcija, sudaranti iki 2 % visų galvos smegenų abscesų atvejų. Šia liga dažniau serga imunosupresuoti pacientai, tačiau yra aprašyta ligos atvejų pacientams su nesutrikusia imuninės sistemos funkcija. Diagnozuoti ligą sudėtinga, kadangi smegenų nokardiozė progresuoja lėtai, nėra tipinių laboratorinių ar klinikinių požymių, o galutinė diagnostika nustatoma tik pooperaciniu mikrobiologiniu pūlių tyrimo metu.

Atvejo pristatymas. Šiame straipsnyje pristatomas 80 m. vyro, sergančio smegenų nokardioze ir neturinčio išreikštось imunosupresijos, atvejis. Nokardiozė nustatyta tik pooperaciuniu periodu, atlikus pūlių mikrobiologinio pasėlio tyrimą.

Išvados. Smegenų nokardiozės diagnostika yra sudėtinga, o gydymas – agresyvus ir ilgalaikis. Šiuo atveju atliktą radikalinių pūlinio eksciziją, galimo pirminio odontogeninio židinio sanacija ir ilgalaike (21 mėn.) antibiotikoterapija „Biseptoliu“ (trimetoprimu ir sulfametoksazoliu), dėl kurios pacientas visiškai pasveiko.

Raktažodžiai: smegenų nokardiozė, *Nocardia*, smegenų abscesas, smegenų pūlinys.

IVADAS

Galvos smegenų abscesas – tai gerai ribota, židininė pūlių sinkaupa galvos smegenų parenchimoje, sudaranti apie 1–2 % visų intrakraninių masių Vakarų pasaulio šalyse ir apie 8 % besivystančiose šalyse [1, 2]. *Nocardia* genties bakterijų sukeliamos pūlinės galvos smegenų infekcijos yra ypač retos ir sudaro tik apie 1–2 % visų smegenų abscesų atvejų [3–6]. Dažniausiai galvos smegenų nokardiozė pasireiškia pacientams su sutrikusių laštelinių imunitetu, ypač sergantiemis limfomomis, leukemija, cukriniu diabetu, lėtiniu alkoholizmu, ŽIV infekuotiemis, vartojantiems imunosupresinius vaistus po širdies, inkstų, kepenų bei kitų organų transplantacijų [7–9]. Infekcija gali pasireikšti ir asmenims, neturintiems jokios gretutinės patologijos ir ne-gaunantiems jokios imunosupresinės terapijos [5, 7]. *Nocardia* genties mikroorganizmų sukeliami abscesai dažnai yra klaidingai diagnozuojami kaip galvos ir nugaros smegenų navikinės masės, o diagnozė galutinai patiks-

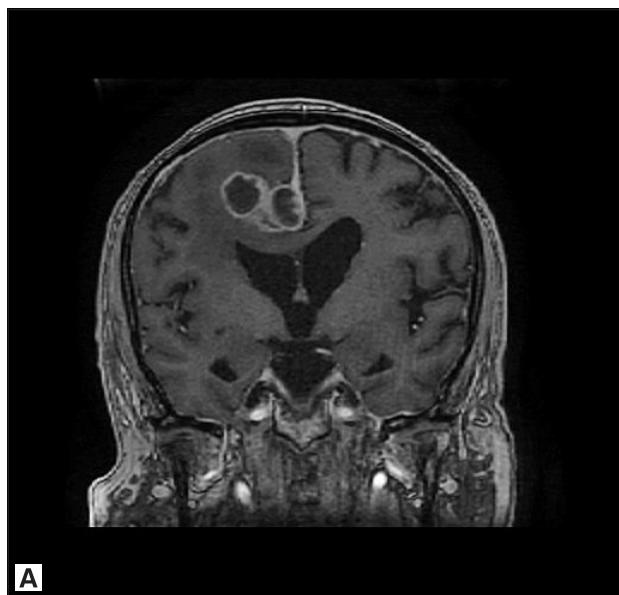
linama tik po operacijos. Taip yra todėl, kad šie abscesai dažniausiai neturi tipinių laboratorinių ar klinikinių požymių, būdingų bakteriniams uždegimui, o ligos progresavimas dažniausiai yra latentiškas ir išryškėja tik vėlyvose stadijose, jau susiformavus ribotai pūlinei masei [5]. Sergančiųjų smegenų nokardioze mirštamumas yra 3 kartus didesnis nei dėl kitų mikroorganizmų sukeliamų smegenų abscesų [6, 10]. Šiame straipsnyje pristatomas smegenų nokardiozės atvejis 80 m. amžiaus vyru, neturinčiam išreikštось imunosupresijos ar sunkios gretutinės patologijos.

KLINIKINIS ATVEJIS

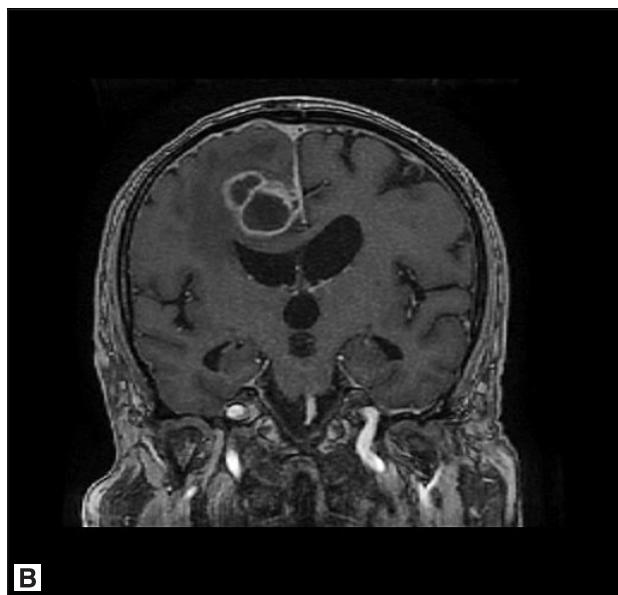
80 m. pacientą nuo 2016 m. sausio mėnesio vargino progresuojantis kairės rankos ir kairės kojos silpnumas, ne-vikrumas. Pacientas nekarščiavo, papildomų lėtinį ligų, išskyrus pirminę arterinę hipertenziją, koronarinę širdies ligą ir dislipidemiją, neturėjo. Tų pačių metų kovo mėnesį vyras buvo konsultuotas neurochirurgo, atliktą galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Tyrimo metu rasta aiškiai ribota struktūra, lokalizuota virš dešinio šoninio skilvelio parasagitaliai frontoparietalinėje galvos smegenų srityje. Struktūra sudaryta iš trijų apvalių, 11 × 16 mm, 20 × 23 mm, 20 × 15 mm dydžio inkapsuliuo-

Adresas:

Lukas Šalaševičius
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas lukassalasevicius@gmail.com



A



B



C



D

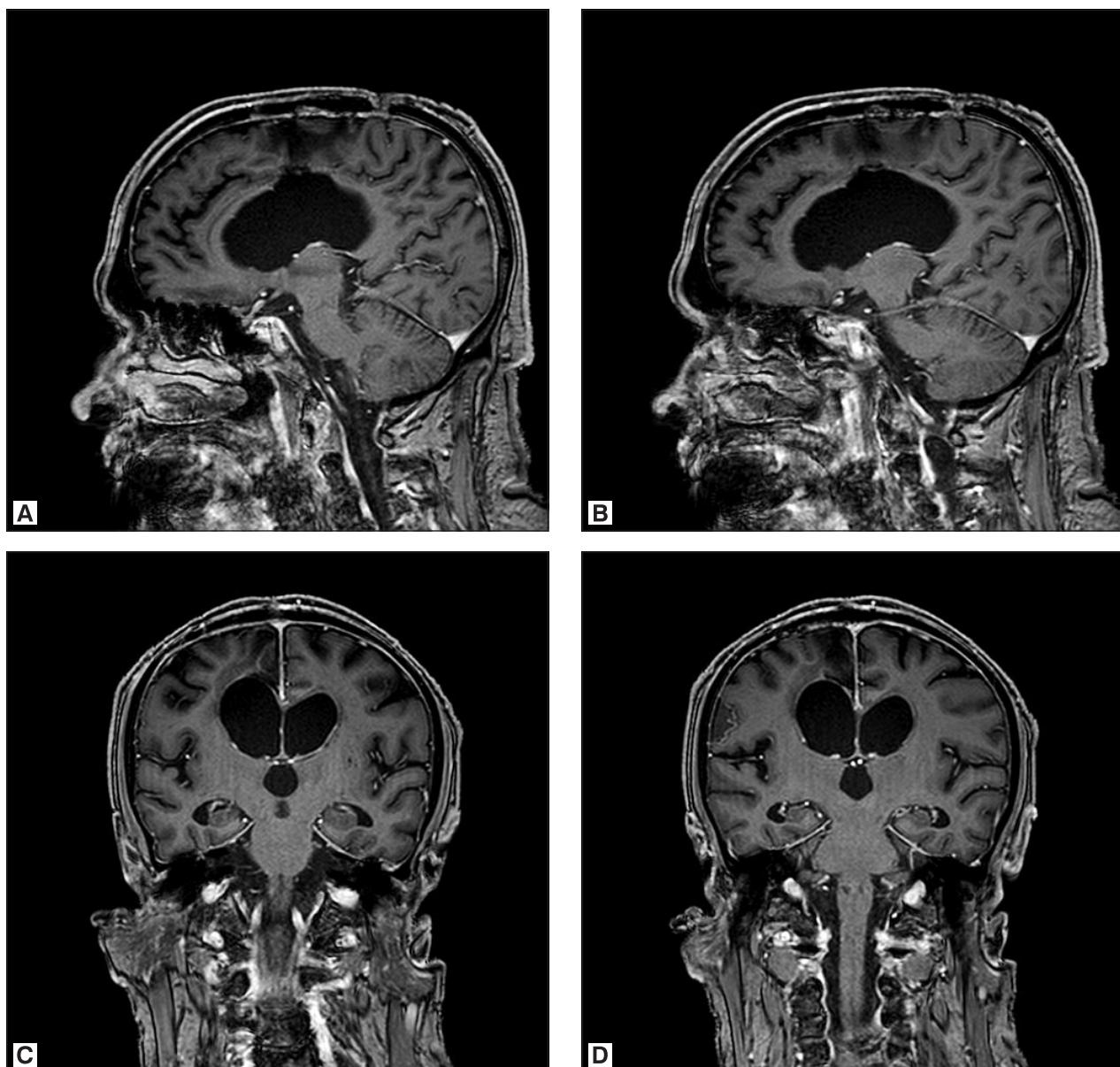


E



F

1 pav. Galvos MRT (2016-05-04)



2 pav. Galvos MRT (2018-04-23)

tū darinių su didele perifokaline edema (1 C, D pav.). Po intraveninio kontrastavimo kontrastinė medžiaga (k/m) kaupėsi darinių kapsulėse (1 A, B, E, F pav.).

Remiantis vaizdais ir paciento amžiumi, įtartas galvos smegenų pūlinys, diferencijuotinas su nekrotiškai pakitusia glioblastoma ar metastaze. 2016 m. gegužės mėnesį pacientas planinė tvarka hospitalizuotas į Vilniaus universitetės ligoninės Santaros klinikų Neurochirurgijos skyrių operaciniam gydymui. Hospitalizuojant pacientui nustatyta kairiųjų galūnių parezė, vyraujanti kojoje. Ligoniu atlikta parasagitalinė frontoparietalinė kraniotomija su darinių ekskizija. Operacijos metu, atvérus darinių capsules, ištekėjo tirštas, pūlingas turinys. Atliktas skubus pašalinantis medžiagos histologinis ištýrimas. Nustatytas abscesas smegenų audinyje, infekcijos sukėlėjų ar piktybinio proceso nerasta. Taip pat atliktas pūlių mikrobiologinis pasėlis, išauginta *Nocardia* genties bakterija. Masių spektrometrijos (Maldi-Tof) tyrimo metu tikslios mikroorganizmo rū-

šies identifikuoti nepavyko. Gentis nustatyta remiantis mikro ir makromorfologiniais požymiais: augimo ypatumais (augo 3–5 dienas aerobinėmis salygomis kraujo agare), kolonijų morfologija (baltos, nedidelės, linkusios raukšlėtis, lyg pabarstytos kreida ar kalkėmis) ir mikroskopiniu vaizdu (lazdelės, sustojusios į besišakojančias grandinėles, iš dalies dažosi Cylio-Nilseno būdu).

Pooperaciiniu periodu skirtas ceftriaksonas po 1 g 3 kartus per parą injekcijomis į veną 21 parą. Po to skirtas „Biseptolis“ (trimetoprimas (TMP) + sulfametoksazolis (SMX)) 960 mg 2 kartus per parą peroraliai. Pooperaciiniu periodu aptikta daugybinių dantų pūlinių. Kadangi imunosupresijos požymių pacientas neturėjo, įtarta, kad infekcija yra odontogeninės kilmės, todėl buvo pasalinti du viršutiniai dantys, o kiti – sanuoti. Būklei pagerėjus, pacientas birželio mėnesį išrašytas reabilitaciniams gydymui. 2017 m. sausio mėnesį pacientą ištiko vienas generalizuotas toninių-kloninių traukulių priepuolis su sąmonės sutri-

kimu. Hospitalizacijos VUL SK Nervų ligų skyriuje metu diagnozuota struktūrinė epilepsija su sąmonės sutrikimu, kuri gydyta karbamazepinu. Traukilių priepluoliai nesi-kartojo. Praėjus 16 mėnesių nuo gydymo pradžios, „Bisепtolio“ dozė sumažinta iki 960 mg 1 kartą per parą. 2018 m. balandžio mėnesį konsultuotas neurochirurgo: jėga galūnėse visiškai atsistatė, pacientas aktyvus, pilnai save apsi-tarnauja. Galvos smegenų MRT patologinio k/m kaupimo nematyti, pooperacinė dinamika – teigama (2 A-D pav.). Praėjus 21 mėnesiui nuo gydymo pradžios, „Bisепtolio“ vartojimas buvo visiškai nutrauktas.

LITERATŪROS APŽVALGA

Etiologija ir epidemiologija

Nocardia genties mikroorganizmai – oportunistinės aerobinės, gramteigiamos aktinomictės, paplitusios visame pasaulyje ir dažniausiai aptinkamos dirvožemyje, vande nyje, namų dulkėse ir pūvančiose daržovėse [3, 7, 11]. Lietuvoje, kaip ir daugelyje pasaulio šalių, nevykdoma šių bakterijų sukelto infekcijų stebėsena nacionaliniu lygmeniu, kadangi mikroorganizmai, dėl savo retumo, nėra kliniškai ir epidemiologiškai svarbūs. Dažniausiai žmogui patogeniška – *Nocardia asteroides* rūšis, kuri sudaro apie 80 % visų sisteminių ir CNS pažeidžiančių nokardiozės atvejų [6, 7, 12]. *N. asteroides* laikyta viena *Nocardia* genties rūšimi, tačiau dabar žinoma, kad ši kompleksą sudaro kelios rūšys, besiskiriančios savo atsparumu antibiotikams: *Nocardia abscessus*, *Nocardia brevcatena-paucivorans* kompleksas, *Nocardia nova* kompleksas, *Nocardia transvalensis* kompleksas, *Nocardia farcinica* ir *Nocardia asteroides* [13]. Be *N. asteroides*, žmogui patogeniškos yra ir kitos *Nocardia* rūšys, iš kurių dažniausios – *N. brasiliensis* ir *N. caviae* [14].

Nocardia genties bakterijų sukeliamos infekcijos yra ypač retos. Įvairių autorių duomenimis, šių bakterijų sukeliamos pūlinės galvos smegenų infekcijos sudaro tik apie 1–2 % visų smegenų abscesų atvejų [3–6]. Nokardioze dažniausiai serga imunosupresuoti asmenys, tačiau net trečdaliui pacientų imuninės sistemos sutrikimo nėra [7–9, 13]. Svarbiausi rizikos veiksniai ir būklės, susijusios su nokardioze, yra: organų transplantacija (plaučių, plonojo žarnyno, širdies, inkstų, kepenų), sisteminės autoimuninės ligos (reumatoidinis artritas, autoimuninis hepatitas, sisteminė raudonoji vilkligė ir kt.) ir su jomis susijęs sisteminis gliukokortikosteroidų vartojimas, cukrinis diabetas, piktybiniai navikai bei su jais susijusi sisteminė chemoterapija, létinis alkoholizmas, virusinės infekcijos (ŽIV, citomegaloviruso ir kt.), lokalios kvépavimo sistemos ligos (létinė obstrukcinė plaučių liga ir kt.) [6, 12, 13].

Patogenezė

Oportunistiniai mikroorganizmai dažniausiai yra inhaliuojami ir kolonizuja plaučius, vėliau hematogeninės disseminacijos būdu išplinta po visą organizmą [3, 7, 13]. Re-

čiau pasitaiko pirminių infekcijos židinių odoje ar poodyje, kai traumas metu bakterijos iš dirvožemio tiesiogiai patenka į žaizdą [3, 7]. Labai retais atvejais patogenas gali su-kelti dantų ar dantenų infekciją, po kurios sekta plaučių infekcija, bakterijai krauju patekus į plaučių audinį arba aspiruojant mikroorganizmą į plaučius, valgant jais užkrėstų maisto produktą [7]. Diseminavusios bakterijos gali pa-žeisti bet kurį organą, tačiau centrinė nervų sistema (CNS) – dažniausia ekstrapulmoninės sisteminės nokardiozės pažeidžiama vieta, sudaranti apie 44 % atvejų [6, 13]. Kitos dažnos lokalizacijos: oda ir poodis, akys (ypač tinklainė), inkstai, kaulai ir sąnariai, širdis [7].

Klinika

Kliniškai smegenų nokardiozė dažniausiai pasireiškia kar-tu su plaučių nokardioze, kuriai būdingas sausas ar pro-duktyvus kosulys, kartais su kraujo priemaiša, dusulys, krūtinės skausmas, karsčiavimas, naktinis prakaitavimas, svorio netekimas ir progresuojantis silpnumas [7, 13]. Izoliuotas CNS pažeidimas taip pat galimas, tačiau jis daug re-testnis imunokompetentiškiems pacientams, kuriems smegenų nokardiozė gali būti panaši į smegenų naviką ar krau-jagyslinį infarktą [14, 15]. Smegenų infekcijos klinikinė išraiška yra įvairialypė – nuo asimptomų židinių smegenų parenchimoje, atrandamų pomirtiniuose skrodinuose, iki klasikinių smegenų absceso klinikinių požymių, kartais ly-dimų meningito [7]. Galvos smegenų abscesai tipiškai pasireiškia karsčiavimu, galvos skausmu, židinine neurolo-gine simptomatika, epilepsijos priepluoliais, taip pat ben-drasmegenine simptomatika, susijusia su padidėjusiui intrakranijiniu spaudimu: pykinimu, vėmimu, papiledema, psichikos pokyčiais [9, 10, 16, 17]. Nors smegenų nokardiozė gali pasireikšti kaip ūmi, greitai progresuojanti užde-giminė bakterinė infekcija, tačiau daug dažniau liga pro-gresuoja létai, neurologinė simptomatika reiškiasi mén-e-siais ar net metais, progresuoja létai, o bakterinės infek-cijos požymiai (karščiavimo ar leukocitozės) dažniausiai nė-ra [7].

Diagnostika ir gydymas

Įtariant intrakranijinį abscesą, visiems pacientams turėtų būti atliki vaizdiniai tyrimai – kompiuterinė tomografija (KT) ir (ar) MRT, naudojant kontrastines medžiagas, kurių metu matomas absceso dydis, lokalizacija ir abscesų skai-cius [9, 17, 18]. MRT su difuzijos restrikcijos sekta yra nau-dingas tyrimas, diferencijuojant intrakranijinius abscessus nuo kitų cistinių darinių (navikų su nekroze, cistinių metastazių), tačiau difuzijos restrikcija nėra patognomoninis absceso požymis, nes tiek navikai, tiek metastazės gali ro-dyti panašius signalus [18, 19]. Vaizdiniuose tyrimuose *Nocardia* genties bakterijų sukelti tūriniai procesai daž-niausiai būna daugiakameriniai su satelitiniais antriniiais abscesais, pažeidžiantys bet kurią galvos smegenų dalį ir žiedu kaupiantys kontrastinę medžiagą [7]. Laboratoriniai požymiai, tokie kaip C-reaktyvus baltymas (CRB), eritro-citų nusėdimo greitis (ENG), leukocitų skaičius, nokardio-

zés metu dažniausiai atitinka normą, kadangi infekcija reiškiasi be ryškaus uždegiminio atsako sindromo [7]. Svarbiausias diagnostinis tyrimas, norint nustatyti absceso etiologinį sukelėją ir patvirtinti nokardiozės diagnozę, yra mikrobiologinis pūlių tyrimas [17]. Pūliai dažniausiai pa-imami chirurginės intervencijos metu (atliekant kraniotomiją ar stereotaksinę aspiraciją KT kontrolėje). Infekciniai židiniai kitose organizmo srityse (dantyse, sinusuose, ausyje, odoje) taip pat turėtų būti mikrobiologiškai ištirti. Kadangi smegenų nokardiozė dažnai pasireiškia kartu su plaučių nokardioze, galima atlikti plaučių rentgenografiją. Tačiau svarbu tai, kad tuo metu, kai pacientui diagnozuojamas galvos smegenų abscesas, plaučiuose buvęs pirminis infekcijos židinys dažniausiai būna spontaniškai sugijęs ir diagnostiškai neaptinkamas [7, 20].

Bendro susitarimo, kaip reikėtų gydyti smegenų nokardiozę, nėra, kadangi visa klinikinė informacija apie šią patologiją egzistuoja tik retrospekyviniuose tyrimuose, sudarytuose iš pavienių klinikinių atvejų [6]. Vis dėlto, daugelis autorių sutinka, kad smegenų nokardiozę gydyti reikėtų agresyvia chirurgine absceso ekscizacija ir ilgalaikiu (bent 1 metus) peroralinio „Biseptolio“ (trimetoprimo (TMP) 5–10 mg/kg/p + sulfametoksazolio (SMX) 25–50 mg/kg/p) kursu, priklausomai nuo imuninės paciento būklės [2, 3, 9, 18]. Alternatyvūs vaistai: amikacinas, imipenemas, meropenemas, ceftriaxonas, cefotaksimas, minociklinas, moksifloksacinas, levofloksacinas, linezolidas, tigeciklinas ir amoksicilinas / klavulano rūgštis [11, 13]. Esant pirminei plaučių nokardiozei su sisteminė diseminacija, ypač į CNS, reikėtų pagalvoti apie kombinuotą terapiją (imipenemas ir cefotaksimas, amikacinas ir TMP-SMX, imipenemas ir TMP-SMX, amikacinas ir cefotaksimas arba amikacinas ir imipenemas) [11, 20].

IŠVADOS

Įtarus smegenų abscesą, ypač imunosupresuotiemis ar vyresnio amžiaus asmenims, ir esant kvėpavimo sistemos pažeidimo simptomatikai be ryškaus sisteminio uždegiminio atsako sindromo, reikėtų pagalvoti apie nokardiozę. Diagnozę patvirtinama tiriamosios medžiagos mikrobiologiniai tyrimais. Vaizdinių tyrimų metu smegenų nokardiozė dažniausiai pasireiškia kaip daugiaakamerinis tūrinis procesas galvos smegenų parenchimoje, žiedu kaupiantis kontrastinę medžiagą. Abscesai turėtų būti radikalai šalinami, atliekant kraniotomiją ir tūrinio proceso eksciziją. Gydymas turėtų būti skiriamas bent metus, dažniausiai taikant peroralinį TMP-SMX, o profilaktinis gydymas mažesne TMP-SMX tėsiamas iki 1,5 metų sveikiems ir visų likusį gyvenimą imunosupresuotiemis asmenims. Mūsų aprašytu ligos atveju smegenų abscesas buvo galimai odontogeninės kilmės. Nors mikrobiologiniai metodai tai liko neįrodyta, tačiau klinikinė eiga leidžia taip galvoti. Dantų pūlinio sanacija ir hematogeninio nokardiozinio pūlinio ekscizija su ilgalaike „Biseptolio“ terapija lėmė visišką paciento pasveikimą ir gerą gyvenimo kokybę.

Literatūra

- Arlotti M, Grossi P, Pea F, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.010>
- Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg* 2011; 9: 136–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.11.005>
- Valarezo J, Cohen JE, Valarezo L, et al. Nocardial cerebral abscess: report of three cases and review of the current neurosurgical management. *Neurol Res* 2003; 25: 27–30. <https://doi.org/10.1179/016164103101201076>
- Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0236-6>
- Malincarne L, Marroni M, Farina C, et al. Primary brain abscess with Nocardia farcinica in an immunocompetent patient. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 132–5. [https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(01\)00201-3](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(01)00201-3)
- Zheng Y-C, Wang T-L, Hsu J-C, et al. Clinical pathway in the treatment of Nocardial brain abscesses following systemic infections. *Case Rep Neurol Med* 2014; 2014: ID584934. <https://doi.org/10.1155/2014/584934>
- Mahmoud AAF. Strongyloidiasis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(5): 949–53. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.949>
- Xu Q, Zhan R, Feng Y, Chen J. Successful treatment of multifoci nocardial brain abscesses: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e848. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000848>
- Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 609–23. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.009>
- Moorthy RK, Rajshekhar V. Management of brain abscess: an overview. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E3. <https://doi.org/10.3171/FOC/2008/24/6/E3>
- Patil SP, Nadkarni NJ, Sharma NR. Nocardiosis: clinical and pathological aspects. In: Martinez EP, ed. *Histopathology*. Rijeka: IntechOpen, 2012. <https://doi.org/10.5772/52376>
- Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Carneiro HA, Mylonakis E. Nocardiosis of the central nervous system: experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 19–32. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000012>
- Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 403–7. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
- Menku A, Kurtsoy A, Tucer B, Yildiz O, Akdemir H. Nocardia brain abscess mimicking brain tumour in immunocompetent patients: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 411–4; discussion 414. <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0215-6>
- Borm W, Gleixner M. Nocardia brain abscess misinterpreted as cerebral infarction. *J Clin Neurosci* 2003; 10(1): 130–2. [https://doi.org/10.1016/S0967-5868\(02\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S0967-5868(02)00121-2)
- Sims L, Lim M, Harsh IV GR. Review of brain abscesses. *Oper Tech Neurosurg* 2004; 7: 176–81. <https://doi.org/10.1053/j.otsns.2005.06.002>
- Hakan T. Management of bacterial brain abscesses. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E4. <https://doi.org/10.3171/FOC/2008/24/6/E4>

18. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med* 2014; 371: 447–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1301635>
19. Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 979–85. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.01.048>
20. Martínez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 219–27. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f85dd3>

L. Šalaševičius, R. Kvaščevičius

CEREBRAL NOCARDIOSIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Summary

Background. Cerebral nocardiosis is a very rare opportunistic infection of the brain, accounting for only up to 2% of all cerebral abscesses. Nocardial infections are most common among

immunocompromised patients, although there are reports of nocardiosis in immunocompetent patients as well. Diagnosis is difficult, because nocardiosis is insidious in its clinical course, there are no specific laboratory or clinical findings, and the complete diagnosis is often reached only after bacteriological culture tests of the pus obtained during surgical excision.

Case report. In this article we report a case of cerebral nocardiosis in 80-year old male with no immunodeficiency. Nocardiosis was diagnosed only with microbiological culture test after the surgical intervention.

Conclusions. Diagnosing cerebral nocardiosis is difficult and the treatment is long-term and aggressive. In this case, a radical surgical excision of the cerebral abscess was performed and the treatment of possible primary odontogenic site of infection and a long-term (21 months) antibiotic therapy with Biseptol (Trimethoprim – Sulphamethoxazole) were initiated, resulting in complete recovery and return to good quality of life.

Keywords: cerebral nocardiosis, *Nocardia*, brain abscess.

Gauta:
2018 11 22

Priimta spaudai:
2018 11 29