

Eozinofilni meningitis u djece liječene u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Nina KRAJCAR¹⁾, dr. med., specijalizant
pedijatrijske infektologije
Ivica KNEZOVIC¹⁾, prim., dr. med.,
specijalist infektologije i pedijatrijske
infektologije

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

eozinofilni meningitis
djeca
Angyostrongylus cantonensis
Gnathostoma spinigerum
Baylisascaris procyoni

Key words

eosinophilic meningitis
children
Angyostrongylus cantonensis
Gnathostoma spinigerum
Baylisascaris procyoni

Primljeno: 2016–05–09

Received: 2016–05–09

Prihvaćeno: 2016–06–10

Accepted: 2016–06–10

Stručni rad

Eozinofilni meningitis rijedak je oblik meningitisa koji nastaje uslijed infekcije parazitima, bakterijama, gljivama i virusima, ali javlja se i zbog drugih neinfektivnih uzroka. Klinička prezentacija bolesti kao i liječenje ovisi o njenoj etiologiji, što se posebno odnosi na slučajeve meningitisa uzrokovanih parazitima, koji su i najčešći. U ovom radu prikazat ćemo troje muške i troje ženske djece u dobi od 2 mjeseca do 7 godina koji su liječeni zbog eozinofilnog meningitisa u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". S obzirom na anamnestičke podatke kao i na učinjenu serološku i mikrobiološku obradu, kod navedene se djece radilo o neinfekcijskom meningitisu. Kod jednog bolesnika nije utvrđen uzrok, dok se u preostalim petero eozinofilija u likvoru javila kao reakcija na strano tijelo. Iako su ovakvi slučajevi u svakodnevnom radu rijetki, prikazani su zbog potrebe za širim diferencijalno dijagnostičkim pristupom, posebno u slučajevima nejasne etiologije. On tada mora uključivati, osim tipičnih neinfekcijskih i infekcijskih uzročnika, obradu i razmatranje mikroorganizama koji se ne smatraju čestim ili uobičajenim za tu vrstu meningitisa.

Eosinophilic meningitis in children treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević"

Professional paper

Eosinophilic meningitis is a rare form of meningitis that occurs due to infection with parasites, bacteria, fungi and viruses, but also due to other non-infectious causes. The clinical presentation of disease depends on its etiology, which is particularly applicable to cases of meningitis caused by parasites, which are the most common. In this paper we present three male and three female children aged two months to seven years who have been treated for eosinophilic meningitis at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević". Anamnestic data as well as serological and microbiological analysis confirmed diagnosis of noninfectious meningitis. In one patient the cause of disease was not found, while in the remaining five patients, eosinophilia in the fluid appeared as a foreign body reaction. Although such cases are rare in everyday clinical practice, they are presented here in order to stress the need for a broader differential diagnosis, especially in cases of unknown etiology. Besides typical non-infectious and infectious agents this approach must take into consideration other microorganisms that are not commonly associated with this type of meningitis.

Uvod

Povećan broj mononuklearnih i polimorfonuklearnih leukocita unutar likvora nalazi se u mnogim infektivnim i upalnim bolestima središnjeg živčanog sustava (SZS). Međutim, prisutnost i najmanjeg broja eozinofila u likvoru rijedak je i patološki nalaz koji u kliničara treba pobuditi sumnju na uzak spektar bolesti koje ga uzrokuju. Eozino-

filni meningitis (EM) rijetka je bolest čiji je udio manji od 3 % od ukupnog broja svih meningitisa [1, 2]. Dogovorno je definiran eozinofilijom u cerebrospinalnom likvoru (CSL), točnije prisutnošću 10 ili više eozinofila u mm³ likvora i/ili nalazom najmanje 10 % eozinofila od ukupnog broja leukocita u CSL-u [1]. U većini slučajeva posljedica je infekcije parazitom, no može biti uzrokovan i različitim neinfektivnim uzročnicima. Dijagnoza se

postavlja na osnovi kliničke slike i eozinofilije u likvoru bolesnika, dok liječenje ovisi o samom uzročniku. U rijetkim slučajevima bakterijskih i gljivičnih infekcija potrebna je primjena antimikrobnih lijekova, u drugih je dovoljna samo simptomatska terapija. U ovom radu prikazat ćemo djecu liječenu zbog eozinofilnog meningitisa s ciljem utvrđivanja etiologije bolesti u svakog bolesnika.

Bolesnici i metode

Ova retrospektivna studija temeljena je na podacima iz medicinske dokumentacije Zavoda za infektivne bolesti djece, Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, između siječnja 2006. i prosinca 2016. godine. U tom vremenskom razdoblju liječeno je ukupno šestero djece pod dijagnozom eozinofilnog meningitisa. U tablici 1. navedene su glavne značajke bolesnika, dok su laboratorijski nalazi navedeni u tablici 2. Glavni kriteriji uključivanja u studiju bili su dob bolesnika (od 1. dana života do 18. godine), likvorski nalaz (povećan broj stanica i prisutnost najmanje 10 % eozinofila u mm³ likvora) i manifestna akutna bolest. Potonji kriterij se prvenstveno odnosi na dijete koje je tijekom prvog liječenja u Klinici imalo simptome i znakove akutne infekcije SŽS-a i na osnovi tih podataka prikazan je i slučaj tog djeteta. U njegovim narednim hospitalizacijama, u likvoru je i dalje bila prisutna

eozinofilija, no ona nije bila uzrok novonastalim simptomima i shvaćena je kao perzistentan likvorski nalaz. Zbog nedovoljne medicinske dokumentacije iz rada je isključen i prikaz prve hospitalizacije djevojčice koja je u dva navrata liječena zbog akutnog eozinofilnog meningitisa.

Obuhvaćena djeca bila su u dobi od 2 mjeseca do 7 godina života i troje ih je bilo muškog, a troje ženskog spola. Broj stanica u likvoru kretao se u rasponu od 12 do 2233/mm³, a postotak eozinofila između 10 i 77 %. Bolest se u svim slučajevima manifestirala febrilitetom i u sve djece učinjene su osnovne pretrage krvi (hematološke, biokemijske) uz citološku i bakteriološku obradu likvora. Ovisno o predmnijevanom mehanizmu eozinofilne pleocitoze u nekih je bolesnika bila potrebna i dodatna dijagnostička obrada. Tako je u prvom slučaju, u 7-godišnjeg, inače zdravog dječaka, učinjena serologija iz krvi i likvora na tkivne parazite (*Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*, *Taenia solium*, *Toxocara canis*) uz slikovne (radiogram prsišta, ultrazvuk abdomena, duodenalna kapsula, EEG, CT mozga) i mikrobiološke pretrage (obrada stolica na *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia solium*; perianalni otisak; mikroskopija i kultura na *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia* iz lavaže crijeva). U ostalih petero bolesnika, kod kojih je na osnovi anamnestičkih podataka bila očekivana neinfekcijska etiologija

Tablica 1. Glavne demografske i kliničke značajke bolesnika

Table 1. Main demographic and clinical characteristics of patients

| Značajke/ Characteristics | Bolesnik 1/ Patient 1 | Bolesnik 2/ Patient 2 | Bolesnik 3/ Patient 3 | Bolesnik 4/ Patient 4 | Bolesnik 5/ Patient 5 | Bolesnik 6/ Patient 6 |
|------------------------------|---|--|---|--|--|---|
| Demografski podaci | | | | | | |
| Dob | 7 god. | 19 mj. | 2 mj. | 4 god. | 22 mj. | 6 god. |
| Spol | Muški | Ženski | Muški | Muški | Ženski | Ženski |
| Godina hospitalizacije | 2006. | 2007. | 2007. | 2012. | 2015. | 2015. |
| Kliničke značajke | | | | | | |
| Glavni simptomi i znakovi | Febrilitet, glavobolja, kašalj | Febrilitet | Febrilitet | Febrilitet | Febrilitet | Febrilitet, povraćanje, fotofobija |
| Dosadašnje bolesti | Astma; sumnja na sistemnu autoimunostnu bolest/kolagenozu | VACTERL asocijacija; hipertenzivni hidrocefalus; postavljen VP drenažni sustav | Westov sindrom; hipertenzivni hidrocefalus; stanje nakon promjene unutarnjeg VP drenažnog sustava u vanjski | Stanje nakon ekstirpacije pilocitičnog astrocitoma cerebeluma; hidrocefalus; pseudomeningokela | Chiarijeva malformacija tip 2; Postavljen VP drenažni sustav | Arnold Chiarijeva malformacija; epilepsija; revizija postoperativne rane uz postavljanje fibrienskog lijepila nakon ugradnje VP drenažnog sustava |
| Liječenje | Simptomatsko | Prednizon | Simptomatsko | Metilprednizolon | Prednizon | Prednizon |
| Ishod prilikom otpusta | Afebrilan; bez simptoma | Afebrilna; bez novih neuroloških simptoma | Afebrilan; bez novih neuroloških simptoma | Afebrilan; bez novih neuroloških simptoma | Afebrilna; bez novih neuroloških simptoma | Afebrilna; bez novih neuroloških simptoma |

VACTERL asocijacija = kombinacija vertebralnih anomalija, analne atrezije, kardijalne anomalije, traheozofagealne fistule i atrezije ezofagusa, renalne malformacije i druge malformacije ekstremiteta

Tablica 2. Laboratorijski nalazi u bolesnika**Table 2.** Laboratory findings in patients

| Parametar/ Parameter | Bolesnik 1/ Patient 1 | Bolesnik 2/ Patient 2 | Bolesnik 3/ Patient 3 | Bolesnik 4/ Patient 4 | Bolesnik 5/ Patient 5 | Bolesnik 6/ Patient 6 |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nalaz likvora | | | | | | |
| Broj stanica/mm ³ | 720 | 12 | 23 | 134 | 118 | 2233 |
| Polimorfonuklearne/mononuklearne st. | 68/32 | 60/40 | 11/89 | 20/80 | 88/12 | 79/21 |
| Eozinofili (%) | 25 | 52 | 10 | 20 | 87 | 77 |
| Glukoza (% glukoze u krvi) | 57 | 56 | 32 | 58 | / | / |
| Proteini (g/L) | 2,45 | 0,42 | 0,75 | 1,14 | / | 3,98 |
| Bakteriološki | Sterilan | Sterilan | Sterilan | Sterilan | Sterilan | Sterilan |
| Mikološki (tuš, kultura) | / | / | / | Negativno | Negativno | / |
| Nalaz krvnih pretraga | | | | | | |
| C-reaktivni protein; CRP (mg/L) | 3,5 | 40,4 | 2,6 | 0,4 | 2,8 | 21,6 |
| Leukociti ($\times 10^9/L$) | 12,3 | 12,8 | 16,2 | 12,0 | 18,3 | 5,8 |
| Neutrofilii (%) | 75,7 | 49,9 | 33,5 | 49,7 | 20,3 | 43 |
| Limfociti (%) | 12,7 | 30,5 | 49,6 | 35,5 | 46,9 | 39 |
| Monociti (%) | 9,7 | 10,4 | 9,5 | 7,1 | 11,9 | 7 |
| Eozinofili (%) | 1,8 | 8,4 | 6,6 | 5,7 | 20,3 | 10 |
| Bazofili (%) | 0,1 | 0,8 | 2,8 | 2,0 | 0,9 | 0 |
| Trombociti ($\times 10^9/L$) | 575 | 484 | 612 | 394 | 406 | 228 |
| Eritrociti ($\times 10^{12}/L$) | 4,64 | 4,34 | 2,71 | 3,85 | 4,85 | 4,08 |
| Hemoglobin (g/L) | 136 | 128 | 91 | 109 | 141 | 117 |

eozinofilije, nije učinjena šira mikrobiološka i serološka dijagnostika. Točnije, radilo se o četvero djece s ugrađenim likvorskim drenažnim sustavom, a peto djetete primljeno je na liječenje nedugo nakon operacijskog zahvata/kraniotomije zbog tumorskog procesa mozga. Kako se radilo o susceptibilnim bolesnicima za gljivične infekcije, u njih dvoje je učinjena dodatna mikološka obrada (tuš preparat, mikološka kultura i antigen na *Cryptococcus neoformans* iz likvora) s ciljem isključenja iste. Kod preostalo troje bolesnika, na osnovi podataka iz medicinske dokumentacije, ne može se jednoznačno zaključiti jesu li takve pretrage učinjene. Od dodatnih pretraga, svih petero bolesnika imalo je ili nedavno učinjenu slikovnu obradu mozga (CT, MR) ili je ona učinjena tijekom hospitalizacije.

Rezultati

Rezultati mikrobiološke i serološke obrade u sve djece bili su negativni, a učinjene slikovne pretrage bile su uredne i/ili sukladne komorbiditetima svakog pojedinog bolesnika i nisu ukazivale na infektivnu etiologiju bolesti. Svi prikazani bolesnici imali su neinfekcijski eozinofilni meningitis koji etiološki možemo podijeliti u 2 skupine.

Kod četvero bolesnika radilo se najvjerojatnije o reaktivnoj eozinofiliji, tj. posljedici imunskog odgovora na strano tijelo: u troje djece razlog je postavljeni ventrikulo-peritonealni (VP) drenažni sustav, dok je kod jednog dječaka eozinofilija nastala nakon malfunkcije VP sustava i njegove zamjene u vanjsku likvorsku drenažu.

Peti bolesnik bio je dječak s pilocitičnim astrocitomom stražnje lubanjske jame kod kojeg su nakon ekscizije tumora, zbog novonastale likvoreje, postavljeni sekundarni šavi na području kraniotomije. Tijek bolesti dodatno se komplicirao razvojem pseudomeningokele, a u likvoru je verificirana eozinofilija. Razlog eozinofilije u ovom slučaju nije sasvim jasan: najvjerojatnije se isto tako radi o imunskoj reakciji nakon revizije operativne rane, no u obzir dolazi i tumorski proces SZS-a.

S obzirom na navedene uzroke eozinofilije, kao i kliničku prezentaciju, od opisanih petero bolesnika razlikuje se slučaj dječaka, prethodno zdravog, u kojeg je bolest počela s febrilitetom praćenom jakom glavoboljom. Anamnestički, radilo se o dječaku kod kojega je dokazana preosjetljivost na niz inhalacijskih alergena i koji je prethodno obrađivan zbog sumnje na autoimunosnu bolest koja tada nije dokazana. Razlog povišenog broja eozinofila u CSL-u nije u potpunosti razjašnjen s obzirom na to da učinjenom obradom nije dokazana infekcija parazitom te su svi ostali laboratorijski nalazi bili uredni. Budući da su do sada opisivani slučajevi EM kod ljudi s autoimunskim bolestima [3, 4] moguće je da se takvim sličnim mehanizmom razvila bolest i u ovog djeteta. Kod njega i u djeteta koji je odmah po prijemu postalo afebrilno (bolest se inicijalno prezentirala febrilitetom) nije bilo potrebno liječenje, dok je u ostale djece, po isključenju infektivnih uzročnika, provedena terapija kortikosteroidima na čiju su primjenu svi klinički dobro odgovorili.

Tablica 3. Etiologija eozinofilnog meningitisa**Table 3.** Etiology of eosinophilic meningitis

| Infektivni uzročnici/ Infectious pathogens | Paraziti/ Parasites | Bakterije/ Bacteria | Gljive/ Fungi | Virusi/ Viruses |
|---|---|---|---|--|
| | Angiostrongylus cantonensis Baylisascaris procyonis Gnathostoma spinigerum Ascaris lumbricoides Trichinella spiralis Taenia solium Echinococcus granulosus Toxoplasma gondii Schistosoma japonicum Paragonimus westermani Fasciola hepatica | BHS-B Treponema pallidum Mycobacterium tuberculosis Rickettsia rickettsii Propionibacterium acnes | Coccidioides immitis Cryptococcus neoformans Aspergillus Candida sp. | Coxsackie B3 i B4 Echovirus 6 Virus limfocitnog koriomeningitisa Virus morbila VZV |
| Neinfektivni uzročnici/ Non-infectious pathogens | <i>IHS</i> <i>Strano tijelo</i> VP drenažni sustav (malfunkcija, bakt. infekcija) Kontrastna mijelografija | <i>Lijekovi</i> Ibuprofen Fluorokinoloni Kotrimoksazol Vankomicin Gentamicin | <i>Neoplazme</i> Leukemije, HL, NHL, tumori SŽS-a | <i>Imunološke/hipersenzitivne reakcije</i> Sistemske bolesti vezivnog tkiva Nakon cijepjenja protiv bjesnoće |

BHS-B = beta hemolitički streptokok grupe B; VZV = varicella zoster virus; VP = ventrikuloperitonealni drenažni sustav; SŽS = središnji živčani sustav; HL = Hodgkinov limfom; NHL = Non-Hodgkinov limfom; IHS = Idiopatski hipereozinofilni sindrom

Rasprava

Eozinofilni leukociti dio su prirodnog imunskog odgovora. U svojim citoplazmatskim granulama sadrže razne medijatore koji se procesom degranulacije otpuštaju i dovode do proupalnih i imunosupresivnih reakcija u tijelu čovjeka. Na taj način mogu dovesti do lokalnog oštećenja tkiva, sudjeluju u alergijskim reakcijama i što je s infektološke strane najbitnije, dovode do uništavanja višestaničnih parazita. Cijeli je niz uzroka koji povisuju broj eozinofila u krvi zbog čega je važna etiološka klasifikacija eozinofilije kojom ju svrstavamo u jednu od tri skupine: (1) reaktivnu, kao dio alergijske reakcije ili reakcije na parazite, (2) klonsku, koju vidamo u limfoproliferativnim bolestima ili (3) idiopatsku eozinofiliju kao što je u idiopatskom hipereozinofilnom sindromu [3, 4]. Takva klasifikacija može se primijeniti i u etiološkoj podjeli eozinofilije u likvoru, no u kliničkom radu, u bolesnika s utvrđenim eozinofilnim meningitisom, bitnije je razlučiti je li ona uzrokovana infektivnim ili neinfektivnim uzročnikom (tablica 3).

1. Infektivni uzročnici

Paraziti su najčešći uzročnici povišenog broja eozinofila u likvoru koji, ovisno o samoj vrsti parazita, može, ali i ne mora korelirati s visinom eozinofilije u krvi. *Angiostrongylus cantonensis* je helmint s kojim se povezuje najveći dio EM diljem svijeta, posebice u jugoistočnoj i istočnoj Aziji, na karipskom području, a u posljednje vri-

jeme i u Americi gdje izaziva bolest u ljudi koji su putovali u endemska područja [5, 6]. Glavni domaćini ovog parazita jesu određene vrste štakora među kojima su najčešći *Rattus rattus* i *Rattus norvegicus*, a odrasli crvi obitavaju unutar njihovih plućnih arterija. Životni ciklus započinje lijevanjem jajašaca u alveolarne prostore i njihovim prijenosom kroz dišne puteve sve do dušnika, nakon čega paraziti budu progutani i naposljetku fecesom izlučeni u okolinu. Na tom putu sazrijevaju u prvi stadij larvi čijom se ingestijom zaraze intermedijarni domaćini, puževi, i u kojima nastave svoju maturaciju sve do infektivnog trećeg stadija. Takve larve mogu dospjeti ili u sekundarne i terciarne slučajne domaćine ili ponovno zaraziti glodavce u kojima u konačnici završavaju svoj životni ciklus [6, 7].

Čovjek se zarazi slučajno, nakon konzumacije sirove zaražene hrane kao što je svježe neoprano povrće i voće [8] ili pak jedući razne mekušce poput jastoga, rakova ili samih puževa što je u endemskim područjima običaj. Larve *Angiostrongylusa* neurotropne su i nakon što krvnožilnim sustavom dospiju u SŽS čovjeka, izazivaju različite neurološke simptome ovisno o anatomskim područjima koje zahvaćaju [7, 9]. Predilekcijska mjesta jesu kortikalna siva tvar i meninge, no isto tako mogu zahvatiti i moždano deblo, mali mozak te rjeđe korjenove spinalnih živaca i kralježničnu moždinu [6]. Ondje patohistološki izazivaju granulomatoznu upalnu reakciju, a sami crvi nakon nekoliko mjeseci sponatno odumru. Simptomi bolesti u odraslih počinju između 2 i 35 dana nakon infekcije i

uključuju naglu novonastalu glavobolju, vrućicu koja ne mora uvijek biti prisutna i najčešće nije visoka, mučninu i povraćanje. Mogu biti prisutne i hipo i/ili parestezije, kvantitativni poremećaji svijesti i pareze kranijalnih živaca [10], no mnogo su rjeđe. Bolest je samoograničavajućeg tijeka i većina bolesnika nakon perioda od nekoliko tjedana u potpunosti ozdravi, no glavobolje i parestezije mogu potrajati i dulje.

U djece su simptomi ipak nešto drukčiji, posebice u mlađe djece koja se ne žale na glavobolju i bolest se većinom manifestira respiratornim simptomima (hunjavicom, kašljem) i vrućicom koja prethodi promjenama mentalnog statusa, konvulzijama i fokalnim neurološkim ispadima. Smrtni su ishodi rijetki, no opisivani su upravo u djece kod kojih s obzirom na način akvizicije parazita, postoji povećani rizik ingestije većih infektivnih doza.

Dijagnostika bolesti zasniva se na likvorskom nalazu: umjerenoj pleocitozi (150 – 2 000 stanica/mm³) s eozinofilijom [7, 11]. Vrhunac eozinofilije prisutan je između 2. i 4. tjedna bolesti s medijanom od oko 50 %, no ovisno o različitim istraživanjima obuhvaća 15 – 97 % od ukupnog broja leukocita u likvoru [7, 11]. Bjelančevine su najčešće blago povišene, a razina glukoze normalna ili tek blago snižena. Lumbalna punkcija, osim dijagnostičkog, ima i bitan terapijski značaj zbog svog učinka na smanjenje glavobolje uzrokovane ponajviše povišenim intrakranijalnim tlakom.

Zbog relativno blagog i samoograničavajućeg tijeka bolesti, kao i opasnosti od izazivanja velike upalne reakcije naglim odumiranjem većeg broja parazita, ne preporuča se primjena antiparazitarnih lijekova albendazola i mebendazola već samo simptomatsko liječenje analgeticima i ponavljajućim lumbalnim punkcijama [12].

Drugi najčešći uzročnik u svijetu, *Gnathostoma spinigerum*, češće uzrokuje ozbiljne i smrtonosne oblike meningitisa. Glavni domaćini ovog parazita jesu psi i mačke, a u ljudima izaziva kutani, visceralni ili neurološki oblik bolesti [7]. Kad zahvati SŽS izaziva teške infekcije praćene jakom glavoboljom, neurološkim ispadima, uveitisom, a može dovesti i do sljepoće te smrtnog ishoda [7]. U likvoru je naznačena eozinofilija koja je najčešće visoka, praćena proteinorahijom i perifernom eozinofilijom, a slikovnim metodama mogu se prikazati područja hemoragije, hidrocefalusa i/ili nodularnih lezija unutar SŽS-a.

Za razliku od upravo opisanih parazita koji su endemični za područja jugoistočne i istočne Azije, treći parazit po učestalosti, *Baylisascaris procyonis*, nalazimo najviše u Sjevernoj Americi gdje je njime zaraženo 20 – 80 % rakuna [13]. Poput *Angyostrongylus* neurotropan je i tijekom svog životnog ciklusa migrira u SŽS ljudi. Iako je njegova prevalencija u rakuna relativno visoka, rijetko kada uzrokuje bolest u čovjeka. Objašnjenje u niskoj prevalenciji može se naći zbog čestog propusta u dijagnosticiranju bolesti kod bolesnika s blaže izraženom kliničkom slikom. Najviše opisanih slučajeva bilo je u SAD-u gdje većinom

pogađa mlađu djecu kod kojih uzrokuje meningitis s jako izraženom eozinofilnom pleocitozom, ozbiljna neurološka oštećenja i ponekad smrt [13].

Osim navedenih, postoji i cijeli niz ostalih parazitarnih i neparazitarnih infektivnih uzročnika koji se povezuju s EM (tablica 3). Prvi slučaj eozinofilnog meningitisa zabilježen je još 1907. godine u bolesnika s neurosifilisom [2], no *Treponema pallidum* kao i ostale bakterije zaista ga rijetko kada uzrokuju. U novorođenčadi je opisano tek nekoliko slučajeva povezanih s infekcijom i od njih je najzanimljiviji slučaj muškog novorođenčeta u dobi od 2 tjedna s dokazanom BHS-B kasnom novorođenačkom sepsom i meningitisom tijekom koje je verificirana eozinofilija u likvoru (45 %) i čiji patogenetski mehanizam nastanka nije sasvim objašnjen [14]. Meningitis s eozinofilnom pleocitozom ponekad se prezentira i kod bolesnika s gljivičnom infekcijom, najčešće kod kokcidioidomikoze i kriptokokoze, ali je dijagnosticiran i u bolesnika s aspergiloznim sinusitisom [5, 14, 15], dok *Candida sp.* može biti uzročnik kroničnog eozinofilnog meningitisa [16]. Tek su infekcije s nekoliko vrsta virusa shvaćene kao mogući uzročnici EM i opisani su isključivo pojedinačni slučajevi i to kod infekcija s virusom limfocitnog koriomeningitisa [17], coxackie B3 i B4 virusom [18], echovirusom 6, VZV-om i virusom morbila [7].

2. Neinfektivni uzročnici

U otprilike 30 % djece s postavljenim ventrikuloperitonealnim (VP) drenažnim sustavom nalazi se eozinofilija u likvoru [7, 19]. Ona može biti posljedica reakcije na postavljeno strano tijelo, ali može ukazivati i na bakterijsku superinfekciju samog drenažnog sustava ili na njegovu opstrukciju i malfunkciju [7, 20]. U dva odvojena istraživanja koja su provedena 1991. i 2010. godine, eozinofilija u sklopu reakcije na strano tijelo dokazana je u otprilike 6 % djece s VP sustavom [19, 20]. Prema istraživanju koje su proveli Vinchon i suradnici 1992. godine, bakterijska infekcija drenažnog sustava dokazana je u 63 % od 81 proučavanih bolesnika, a u njih 21 prezentirala se i s eozinofilijom u likvoru [21]. U odnosu na druge bakterije, *Propionibacterium acnes* uzrokuje viši postotak eozinofilije i jedan je od najčešćih patogena koji se izoliraju iz likvora bolesnika sa "shunt-infekcijama" [22].

Primjena drenažnih sustava impregniranih minociklinom i rifampicinom isto tako može uzrokovati bolest [23]. Zamjena drenažnog sustava drukčijim materijalom, kao i primjena kortikosteroida, najčešće dovodi do nestanka eozinofilije. I sistemna primjena drugih lijekova, najčešće ibuprofena i ciprofloksacina [24, 25], dovodi do kliničke slike meningitisa ubrzo po uzimanju lijeka, a u likvoru takvih bolesnika naznačena je pleocitoza s eozinofilijom i proteinorahijom. Dijagnoza se indirektno potvrđuje prestankom uzimanja tih agensa obzirom na normalizaciju likvorskog nalaza kao i na nestanak kliničkih simptoma bolesti.

Eozinofilija može biti i posljedica klonske proliferacije uslijed malignih bolesti kao što je akutna limfoblastična leukemija ili tijekom drugih mijeloproliferativnih bolesti [7]. Morfologija eozinofila u likvoru gotovo je uvijek normalna i nezreli se oblici tek iznimno pronalaze, čak i kod bolesnika s eozinofilnom leukemijom kod kojih bi se takav nalaz očekivao [26]. U Hodgkinovom limfomu koji zahvaća SŽS, suprotno uvriježenom mišljenju, najčešće ne nalazimo povišen broj eozinofila [5]. Idiopatski hipereozinofilni sindrom jest sindrom karakteriziran perifernom eozinofilijom nepoznatog uzroka u trajanju od najmanje 6 mjeseci sa znakovima multiorganskog oštećenja kao rezultata djelovanja medijatora podrijetlom iz eozinofilnih granula. S obzirom na to da tijekom te bolesti živčani sustav bude zahvaćen u oko 50 % slučajeva, zanimljiva je činjenica da neurološki simptomi i EM budu samo ponekad prisutni [5, 27]. Osim navedenih, postoje i drugi uzroci eozinofilne pleocitoze koji su do sada opisivani isključivo kao pojedinačni slučajevi i čiji se patogenetski mehanizmi tek trebaju u potpunosti objasniti.

Zaključak

Kod djece liječene u našoj Klinici u navedenom razdoblju nije dokazana infektivna etiologija bolesti i prema našim saznanjima niti ranije nije bilo takvih slučajeva. Kako se nalazimo u vremenu globalizacije, međunarodna putovanja postaju sve češća i dio su svakodnevnog načina života ljudi diljem svijeta pa tako i u nas. Neke su se infektivne bolesti koje su do tada bile ograničene na endemska područja upravo na taj način proširile. Parazita *Angyostrongylus cantonensis*, najčešćeg uzročnika EM, danas nalazimo diljem svijeta i vjerojatno je pitanje trenutka kada će se meningitis uzrokovan njime javiti i u Hrvatskoj. Iz tog razloga važno je da liječnik, a posebice infektolog, u slučajevima bolesnika s eozinofilnom pleocitozom u likvoru, uz ostale infektivne i neinfektivne uzroke, pomišlja i na uzročnike koji do sada nisu opisivani kao uzročnici bolesti u nas.

Literatura

- [1] Lo Re V, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis. *Am J Med* 2003; 114: 217–23.
- [2] Kuberski T. Eosinophils in the cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med* 1979; 91: 70–75.
- [3] Roganović J. Eozinofilija u djece. *Paediatr Croat.* 2012; 56 (Supl 1): 97–104.
- [4] Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; 133: 468–92.
- [5] Graeff-Teixeira C, da Silva AC, Yoshimura K. Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 322.
- [6] Knight R. Parastronyliasis (angyostrongyliasis). U: Warrell DA, Cox TM and Firth JD, ur. *Oxford Textbook of Medicine: Infection*. Oxford: Oxford University Press, 2012; 807–09.
- [7] Michaels MG, Posfay-Barbe KM. Eosinophilic meningitis. U: Long SS, Pickering LK, Prober CG ur. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th Ed. Elsevier Inc. 2012; 330–33.
- [8] Tsai HC, Lee SS, Huang CK, Yen CM, Chen ER, Liu YC. Outbreak of eosinophilic meningitis associated with drinking raw vegetable juice in southern Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 222.
- [9] Barratt J, Chan D, Sandaradura I i sur. *Angiostrongylus cantonensis*: a review of its distribution, molecular biology and clinical significance as a human pathogen. *Parasitology* 2016; 143: 1087.
- [10] Podwall D, Gupta R, Furuya EY, Seigny J, Resor SR. *Angiostrongylus cantonensis* meningitis presenting with facial nerve palsy. *J Neurol* 2004; 251: 1280.
- [11] Yii CY. Clinical observations on eosinophilic meningitis and meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* on Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25: 233–49.
- [12] Murphy GS, Johnson S. Clinical Aspects of Eosinophilic Meningitis and Meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*, the Rat Lungworm. *Hawaii J Med Public Health* 2013; 72(6 Suppl 2): 35–40.
- [13] Fox AS, Kazacos KR, Gould NS, Heydemann PT, Thomas C, Boyer KM. Fatal eosinophilic meningoencephalitis and visceral larva migrans caused by the raccoon ascarid *Baylisascaris procyonis*. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1619–23.
- [14] Miron D, Snelling LK, Josephson SL, Skurkovich B. Eosinophilic meningitis in a newborn with group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 966–7.
- [15] Chan YC, Ho KH, Chuah YS, Lau CC, Thomas A, Tambyah PA. Eosinophilic meningitis secondary to allergic *Aspergillus* sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 194–5.
- [16] Paz-Sendín L, González-Torres R, Gámez-Morales L, Hernández-González G. Chronic eosinophilic meningoencephalitis due to *Candida guilliermondii*. *Rev Neurol*. 1999; 29: 817–8.
- [17] Chesney PJ, Katcher ML, Nelson DB, Horowitz SD. CSF eosinophilia and chronic lymphocytic choriomeningitis virus meningitis. *J Pediatr*. 1979; 94: 750–2.
- [18] Chesney JC, Hoganson GE, Wilson MH. CSF eosinophilia during an acute coxsackie B4 viral meningitis. *Am J Dis Child*. 1980; 134: 703.
- [19] Tung H, Raffel C, McComb JG. Ventricular cerebrospinal fluid eosinophilia in children with ventriculoperitoneal shunts. *J Neurosurg*. 1991; 75: 541–4.
- [20] Heidemann SM, Fiore M, Sood S, Ham S. Eosinophil activation in the cerebrospinal fluid of children with shunt obstruction. *Pediatr Neurosurg*. 2010; 46: 255–8.
- [21] Vinchon M, Vallee L, Prin L, Desreumaux P, Dhellemmes P. Cerebro-spinal fluid eosinophilia in shunt infections. *Neuropediatrics*. 1992; 23: 235–40.
- [22] Fulkerson DH, Boaz JC. Cerebrospinal fluid eosinophilia in children with ventricular shunts. *J Neurosurg Pediatr*. 2008; 1: 288–95.
- [23] Bell RS, Vo AH, Cooper PB, Schmitt CL, Rosner MK. Eosinophilic meningitis after implantation of a rifampin and minocycline-impregnated ventriculostomy catheter in a child. Case report. *J Neurosurg*. 2006; 104(1 Suppl): 50–4.
- [24] Quinn JP, Weinstein R, Caplan LR. Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology* 1984; 108–9.
- [25] Asperilla MO, Smego RA Jr. Eosinophilic meningitis associated with ciprofloxacin. *Am J Med* 1989; 589–90.
- [26] Benvenisti DS, Ulmann JE. Eosinophilic leukemia. Report of five cases and review of literature. *Ann Intern Med* 1969; 71: 731–45.
- [27] Wilkins HJ, Crane MM, Copeland K, Williams WV. Hypereosinophilic syndrome: an update. *Am J Hematol* 2005; 80: 148–57.