

Szisztémás mycosisok és hasonló infekciók központi idegrendszeri manifesztációi

TAHIN BALÁZS DR.¹ ■ JUSTIN COOKE DR.^{1*} ■ GRASSELLY MAGDOLNA DR.²
IVÁNYI JÁNOS LÁSZLÓ DR.³ ■ SZIMA BARNÁ DR.⁴ ■ BOBEST MÁTYÁS DR.⁵
LIGETI ERIKA DR.⁶ ■ BRITTIG FERENC DR.⁶ ■ GARZULY FERENC DR.¹
TÓTH CSABA DR.¹

Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., ¹Patológiai Osztály,

²Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, ³Hematológiai és Hemosztazeológiai Osztály,

⁴Pulmonológiai Osztály, ⁵Idegsebészeti Osztály, Szombathely, ⁶Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház,
Nonprofit Zrt., Patológiai Osztály, Veszprém

A hétköznapi klinikai gyakorlatban a központi idegrendszer gombás fertőzései gyakoribbá váltak. Ennek leginkább ismert okai a kortikoszteroidok, immunosuppresszív gyógyszerek, citosztatikumok, antibiotikumok egyre szélesebb körű alkalmazása, az AIDS elterjedése, az életben tartható koraszülöttek mind nagyobb száma. A szerzők a diagnosztikus problémák illusztrálására eseteket mutatnak be. *Esetismertetés:* 1. Multifokális haemorrhagiás agyi infarktus generalizált aspergillosis következtében, köpenysejtes malignus lymphomában. 2. Éretlen koraszülöttnél kialakult cerebrális microabscessusok szisztémás candidiasis talaján. 3. A comb térfoglaló daganatát utánzó, az agyban radiológiailag metasztatizálnak tűnő tályogot, a tüdőben gyulladást okozó lethális actinomycosis. 4. Idegsebészeti szövetszövetmintából diagnosztizált nocardiosis. A visszatérő, migráló pneumonia, majd agyi tályogok miatt hosszasan kezelt beteg a megfelelő terápiára gyógyult. *Megbeszélés:* Fel kell készülnünk a veszélyeztetett betegek gombás infekciójának kialakulására – elsősorban aspergillosisra és candidiasisra –, ezek jelentős része a központi idegrendszerre is ráterjed. Az actinomycosis és a nocardiosis kezelésre jobban reagál, felismerésük, kezelésük életmentő. *Következtetések:* Terápiás kilátásaink javulnak, ha a nagy rizikójú betegek jelentős mortalitást okozó mycosisainak lehetőségével számolva, azokat időben – még az idegrendszeri részvétel előtt – kórismézzük és kezeljük.

Kulcsszavak: mycosisok, központi idegrendszer, klinikum, patológia

Manifestations of systemic mycoses and related infections in the central nervous system

In the everyday practice the mycotic infections of the CNS have become more and more frequent. The main causes are the wide-ranging use of corticosteroids, immunosuppressive, cytostatic medicaments and antibiotics, the spreading of the AIDS, the increasing number of surviving immature newborns. To illustrate the diagnostic difficulties, authors report some cases. *Case reports:* 1. Multifocal hemorrhagic infarcts of the brain, caused by generalized aspergillosis in mantle cell malignant lymphoma. 2. Cerebral microabscesses, caused by systemic candidiasis in a premature infant. 3. Lethal case of actinomycosis, mimicking a space occupying tumour in the thigh and with an abscess in the brain, radiologically indicated as a metastasis. The cause of death was actinomycotic pneumonia. 4. A successfully treated and recovered case of a patient with recurrent pneumonia and multiplex brain abscesses, caused by filamentous microorganism of a Nocardia species revealed by the histological examination of the neurosurgical specimen. *Discussion and conclusions:* We have to be aware for the development of the mycotic and related infections of endangered patients. Aspergillosis and candidiasis play the most significant role in the involvement of CNS. Actinomycosis and nocardiosis are more sensitive for the treatment, so their diagnosis is of life-saving importance. The therapeutic chances of high risk patients with aspergillosis and candidiasis will be definitively better, if the infection is recognized and appropriately treated before the appearance of the involvement of the CNS.

Keywords: mycoses, central nervous system, clinics, pathology

(Beérkezett: 2009. május 11.; elfogadva: 2009. május 25.)

*Jelenlegi munkahelye: Hull Royal Infirmary, Department of Cellular Pathology, Anglia

Az elmúlt két évtizedben fokozatosan nőtt a központi idegrendszeri mycosisok miatt megbetegedettek és meghaltak száma [1, 2]. Ezeknek legfőbb oka az immunsuppressziót okozó gyógyszerek egyre szélesebb körű használata, az AIDS elterjedése, a transzplantációk térhódítása, a daganatos betegségek és a citosztatikus kezelések számának növekedése, valamint az is, hogy egyre több éretlen koraszülöttet sikerül életben tartani [3]. A cereбрalis elváltozások többsége másodlagos, de mycoticus folyamat a melléküregekből, csontból, sérült területekről az agyra közvetlenül is ráterjedhet.

Amíg a *Candida albicans* a bőr, a bélrendszer, a felső légzőapparátus normális flórájához tartozik, addig a megbetegedést okozó, a természetben igen elterjedt többi gombaféleség a veszélyeztetett szervezetébe belégzéssel vagy a bőrön keresztül kerül, aminek lokális, majd szóródás folytán generalizált betegség lehet a következménye. A központi idegrendszerben tályogok, infarktusok, vérzések, ciszták keletkezhetnek, meningitis, encephalitis alakulhat ki. Aspergillus-, illetve *Candida*-féleségek idézik elő elsősorban a mycosist, de nagy ritkán más gombaféleséggel is találkozhatunk, a cryptococcosis, histoplasmosis, mucormycosis, blastomycosis, coccidioidomycosis okozóiként [4]. A cereбрalis mycosisok kórműzése és kezelése nem könnyű feladat, kifejezett a betegség mortalitása. Az elváltozásokat el kell különítenünk a meningitist okozó vagy tályogokat képző egyéb infekcióktól, a mycosist megjelenésében utánzó, mindig velük együtt tárgyalt két különleges bakteriális fertőzéstől, az actinomycosistól és nocardiosistól, valamint az agydaganatoktól. A fentiek illusztrálására mutatjuk be eseteinket.

Esetismertetés

Első eset

Az 53 éves férfi mediastinalis tumora miatt mediastinoszkópia, majd nyirokcsomó-vizsgálat történt, köpenysejtes non-Hodgkin-lymphomát diagnosztizáltak (IV/A klinikai stádium, mediastinum- és csontvelő-érintettség). Kezelése 2001-ben kezdődött: a 2–7. hónapban 6 ciklus CHOP-kezelést kapott és 40 Gy mediastinum irradiációt. Két és fél éves remisszió után hasi lymphadenomegalia jelent meg (1. relapsus). Újabb 6 ciklus CHOP-kúra (LVEF 57%) után ismét remisszió. IFN-fenntartó kezelés. Öt év múlva retroperitonealis lymphadenomegalia, splenomegalia (2. relapsus). Lassú progresszió, kezelés nem történt. Öt ciklus rituximab+CHOP-kúra után mérsékelt regresszió. A hatodik évben a hasban tömeges lymphomás tumor és mediastinalis lymphadenomegalia. Két ciklus DHAP-salvage-protokoll, hasi irradiáció nem történt. Utolsó felvétel elesett állapotban, láz, pancytopenia, hasmenés (sarjadzó gomba), bilaterális pneumonia (*Staphylococcus hominis*) miatt történt. Az alkalmazott vancomycin+flukonazol, Neupogen, trombocytatranszfúziós terápia ellenére tíz

nap múlva a beteg meghalt. Túlélés: 84 hónap, TTF (treatment time to failure): 27 hónap.

Boncoláskor megnagyobbodott abdominalis és mediastinalis nyirokcsomókat, valamint lép (530 g) és májat (1900 g) találtunk. A tüdőekben oedema, purulens bronchitis és mindkét oldali bronchopneumonia látszott. A jobb felső lebenyben a csúcs közelében diónyi, barnás-vörhenyes, tömött gócot találtunk, amely hisztológiailag aspergillomának felelt meg. A nyirokcsomók alapszerkezete elmosódott, bennük masszív lymphocytás infiltráció, a csontvelőben fokális lymphomás beszűrődések voltak megfigyelhetők, myeloid hyperplasia mellett. Az agyban mindkét oldalon a törzsdúcokban, az oldalkamra szélei mentén (1. ábra), a parietalis velőállományban és a vermisben többszörös, életlen szélű, babnyi, cseresznyéni nagyságú vérzéses infarktusok keletkeztek. Az érintett területek gyulladt érfalait és a környező parenchymát gombafonalak infiltrálták, a morfológiai kép aspergillosisra utalt (2. ábra).

Második eset

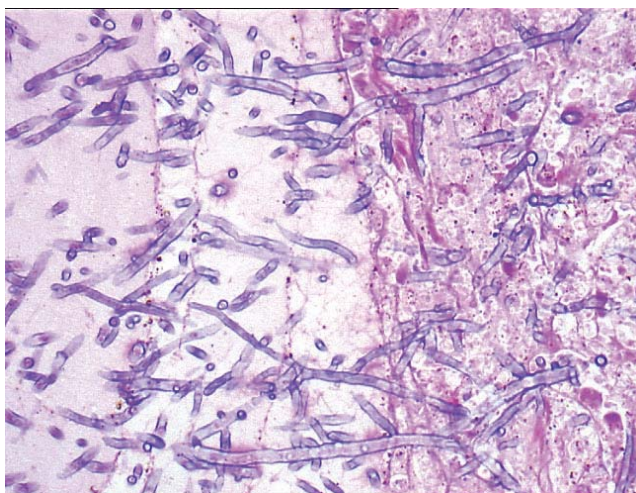
Az anya anamnéziséből kiemelendő az asthma bronchiale, valamint nephrosisszindrómája, ami miatt tartósan szteroidkezelésben részesült. Gyermeke a második terhességből a 26. héten császármetszésből született, 900 g-mal, Apgar 6-8 értékkel. Mellkas-röntgenfelvételen légtartó tüdő volt látható, ezért csak búrán keresztül igényelt oxigént. Az első három héten állapota kielégítő volt. Per os táplálása a 2. életnapon kezdődött. Meconiumot a 2. naptól a 14. napig ürített. A 13. napon haspuffadás jelentkezett, amelyet nem kísért fertőzésre utaló laboratóriumi jel. Üres hasról készült felvételen a gázosságon kívül más kóros nem volt. Beöntésre haspuffadása megszűnt, de a 19. napon ismét jelentkezett, ezért újabb röntgenfelvétel készült, valamint sebészeti vizsgálat. Nekrotizáló enterocolitisre utaló kép nem látszott. Szepszisre gondolva kombinált antibiotikus kúrát kezdtünk (Standacillint Brulamycinnel egészítettük ki, valamint Kliont is adtunk), adjuváns terápiaként Pentaglobint kapott. Per os táplálását felfüggesztettük. A szepszis gyanúját az emelkedett CRP-szint és thrombocytopenia alátámasztotta. Állapota javult, majd a 22. napon rosszabbodás miatt gépi lélegeztetést kezdtünk. A 29. napon észlelt kitöltött kutacs miatt lumbalpunkció történt, megtört liquort nyertünk, bakteriológiai leoltásából *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett ki. Rocephint adtunk, erre a CRP-szint normalizálódott, majd ismételen emelkedett. A 35. napon térdduzzanat miatt Dalacin C adására került sor. Mivel változatlanul magas CRP-t észleltünk, a Rocephint Fortumra és Ciprobayra váltottuk, a későbbiekben pedig Meronemet adtunk liquorból és tubusváladékból kitenyésző *Pseudomonas aeruginosa* miatt. Tápcsatorna-fejlődési rendellenességet feltételezve, passzázsvizsgálatot végeztünk. Felső passzázs során a kontrasztanyag lassan haladt, az alsó passzáznál a colon nem telődött teljesen, ezért műtéti előkészítést kezd-

tünk. Parenteralis táplálását és antibiotikus kezelését folytattuk. Súlyos szeptikus állapota a kezelés ellenére nem javult, néhány nap múlva keringéstámogatás ellenére bradycardizálódott, majd szívmegállás következett be, a resuscitatio sikertelen volt.

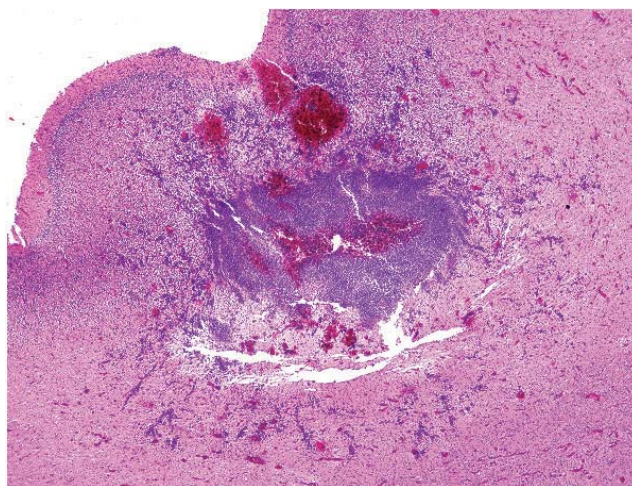
Boncoláskor a 790 g súlyú koraszülött extrém fokú éretlenség jeleit mutatta. A mellüregekben 15 ml szalmasárga folyadék volt. A vesemedence nyálkahártyája hyperaemiás, itt sűrű, sárgás felrakódás volt megfigyelhe-



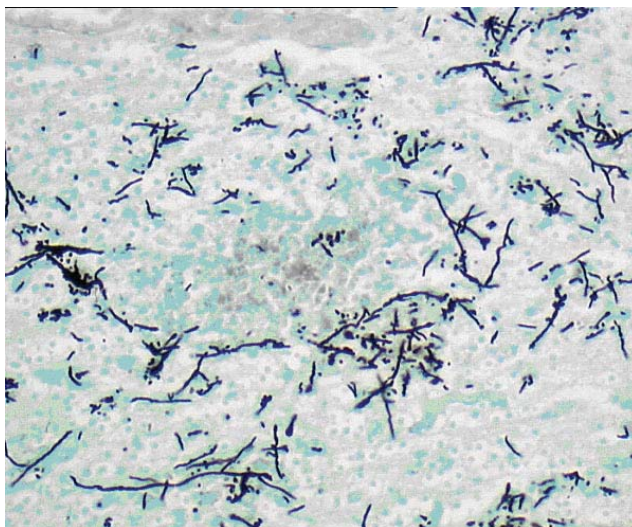
1. ábra | Első eset. Haemorrhagiás infarktuszok az oldalkamra frontális szarva mentén



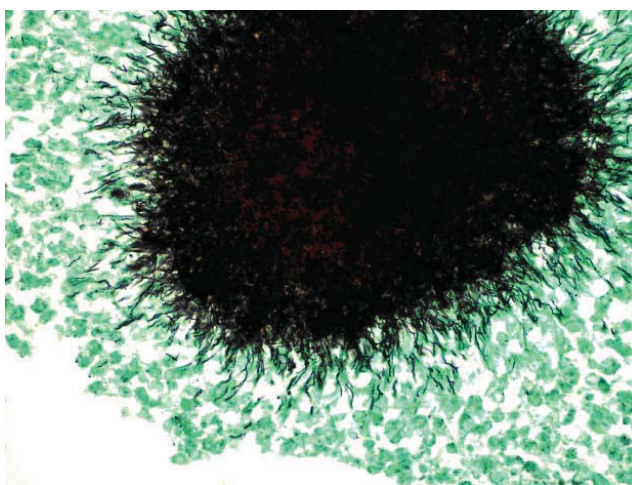
2. ábra | Első eset. Aspergillosisra jellemző gombafonalak (HE)



3. ábra | Második eset. Cerebralis microabscessus (HE)



4. ábra | Második eset. Candidiasisra jellemző gombafonalak (Grocott-impregnáció)



5. ábra | Harmadik eset. Actinomycosisra jellemző „tőke” (Grocott-impregnáció)

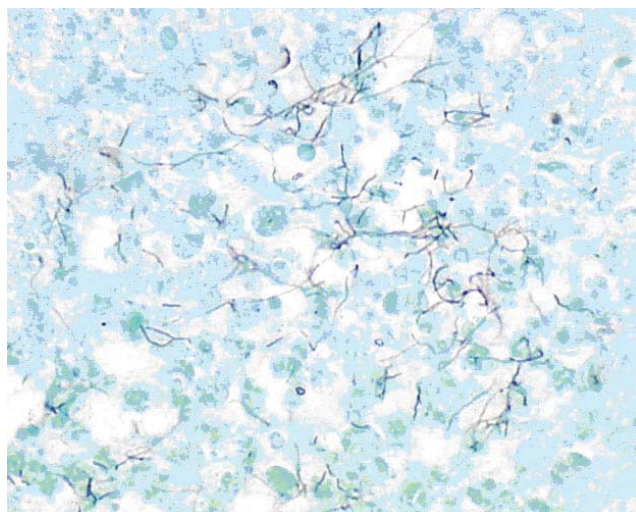


6. ábra | Negyedik eset. Coronalis, T2-súlyozott, a műtét előtt készült MR-felvétel

tő. A veséből készült szövettani metszeteken a tubulusok lumenébe terjedő, nagy kiterjedésű, gombafertőzés okozta necrosisok voltak, a morfológiai kép candidiasisra utalt. A tüdőkben atelectasia, pangás, gócos pneumonia, fokális gombás beszűrődések, valamint hialinmembránképződés látszott. A mellékvesékben és májban fokális, apró tályogokat találtunk. Az agy bal oldalkamrájában szervült véralvadék, az oldalkamra mellett elszíneződött terület volt. A velőállomány mindkét oldalon elszórtan sárgásan pontozott. Szövettani metszetekben a lágy agyhártyákon helyenként vegyes sejtes beszűrődés, a nagyagy és kisagy velőállományában, a törzsdúcokban és agytörzsben elszórtan microabscessusok láthatók (3. ábra), necroticus részletekkel, morfológiailag Candidának megfelelő gombafonalakkal (4. ábra).

Harmadik eset

Az 58 éves férfi, schizophreniája húsz éve ismert, gyakran szorult intézeti ápolásra. Krónikus pneumonia miatt három hónapja kezelik. Bal keze fokozatosan ügyetlenné vált, zsibbadt, bal combja fájdalmas lett, megduzzadt. Az MR-vizsgálat a bal oldali combizomzatban kiterjedt térfoglalást, az agyban metasztatizsnak tetsző képletet írt le. A láztalan beteg váratlanul dyspnoés lett, alapbetegsége természetét tisztázó további vizsgálatok lehetősége nélkül meghalt. Boncolása során a bal inguinalis régiótól a térdízületig terjedő, kétliternyi gennyel kitöltött, elhalt izommaradványokat tartalmazó üreg nyílt



7. ábra | Negyedik eset. Nocardiosisra jellemző fonalak (Grocott-féle impregnáció)

meg. Az agyban sárgászöld szegélyű, sűrű törmelékeket tartalmazó tályog látszott. A halált mindkét oldali abscedáló bronchopneumonia okozta. Szövettanilag a comb tályogjában, a tüdő gyulladt területeiben és az agytályogban actinomyces tőkéket figyelhettünk meg (5. ábra).

Negyedik eset

Az 56 éves férfi beteget a pulmonológiai osztály közel fél év alatt többször is kezelte. Röntgenfelvételen regressziót nem mutató, bal oldali infiltrátumot, mellkas-CT-felvételen felső lebenyi beszűrődést találtak. Bronchoszkópia során eltérés nem volt megfigyelhető. A transthoracalis tűbiopsziában lymphocyták, macrophagok és epithelialis sejtek voltak láthatók. Négyyszer került sor a köpet direkt Koch-vizsgálatára, a lelet valamennyi alkalommal negatív volt. Hemokultúrában sem aerob, sem anaerob kórokozót kimutatni nem sikerült.

A beteg állapota a kezelésre (levofloxacin, isonicid, rifampicin, pyranizamid, nem szteroid gyulladáscsökkentő) javult, három hónap múlva panaszai azonban kiújultak. Az ekkor készült mellkas-röntgenfelvételen a jobb felső lebenyben látszott infiltrátum. A kezelést (cefalosporin, kinolon, antituberkulotikumok) klinikai és radiológiai javulás követte. Egy hónap múlva újból lázas lett, köhögése kínzó, köpete véres. Mellkas-röntgenfelvételen az infiltrátum kifejezettebbé vált. Toxoplasmosis, vírus, atípusos tuberkulózis, HIV, legionella baktérium, gomba, Wegener-granulomatosis, tularaemia, ornithosis kimutatására végzett vizsgálatok eredménytelenül zárultak. Szív-ultrahangvizsgálat során endocarditisre utaló jel nem volt. Az újabb tűbiopsziával nyert anyagban kerek sejtes beszűrődés látszott, kórokozó nélkül. Osztályos kezelése közben ismételt epilepsziás rohamok zajlottak le. Koponya-MR-felvételein jobb oldalon frontálisan egymás szomszédságában tályogok látszottak,

a legnagyobb tályog másfél cm átmérőjű (6. ábra). Az abscessusok idegsebészeti műtéttel eltávolításra kerültek, kétborsónyi, távolabb fekvő tályog kivételével. Bakteriális vizsgálattal kórokozót kimutatni nem sikerült. A szövettani vizsgálat során a műtési anyagban necroticus szövetrészek, granulocytás beszűrődés és néhány óriássejt volt megfigyelhető. Grocott-impregnációval a Nocardia morfológiailag típusos fonalak voltak kimutathatók (7. ábra). A szövettani lelet birtokában a beteg tartósan Sumetrolimot EGIS (trimethoprim + sulfamethoxasolum) kapott. Láza nem tért vissza, pulmonológiai panaszai megszűntek, epilepsziás rohamai nem ismétlődtek, mellkas-röntgenfelvétele normalizálódott, koponya-MR-felvételein a műtési területtől távolabb fekvő tályogok is eltűntek. A beteg másfél év eltelte után is panaszmentes, kilátástalannak látszó, halállal fenyegető betegségéből meggyógyult.

Megbeszélés

Másodlagos cerebralis aspergillosis miatt a Markusovszky Kórházban közel harminc év alatt négy beteg halt meg, klinikopatológiai jellemzőikről 1994-ben számoltunk be [5]. Azóta szisztémás aspergillosist három meghalt sectiójánál találtunk, a fent ismertetett esetben központi idegrendszeri elváltozással. (A mellőzések száma a második időszakban jelentősen megnőtt, ezért a két időszak boncolási adatait összehasonlítani nem tudjuk.) A rizikófaktorok közül hangsúlyoznunk kell a leukopeniát [5]. AIDS-betegekben az aspergillosis nem túl gyakori [6, 7].

Az *Aspergillus* ubiquiter, saprophyta gomba, több száz speciere közül emberre csak néhány patogén, ezek közül leggyakoribban az *Aspergillus fumigatus*. A szövettani készítményeken villásan elágazó septákat képez, átmérője 3–6 µm, vékonyabb, mint a rá hasonlító, mucormycosist okozó gombafonalak, vastagabb viszont a *Candida* fajtaénál. Hisztológiailag a morfológiai jelek alapján diagnosztizálható, egyes változatait azonban így elkülöníteni nem tudjuk.

Az aspergillosisra éppúgy, mint a hozzá morfológiailag is hasonlító mucormycosisra az éráffinitás a jellemző, a gombák az érfalakban, és gyakran az ér lumenében is megtalálhatók, utóbbiban embolusok vagy thrombusok formájában, ezért egybeolvadó kisebb infarktuszok keletkeznek, a cerebrum több területén rendszerint egyszerre, ezek haemorrhagiás jellegűek, jól láthatóan nem egy-egy nagyér vérellátási területét reprezentálják. A gombafonalak, mint a vajon, úgy hatolnak át az érfalakra, a károsodott területekben is megtalálhatók. A következmény a klinikumban akutan jelentkező stroke. Ha az agy kisebb területei érintettek, a tüneteket súlyos beteg esetén az alapbetegség tünetei elfedhetik, mint ismertetett esetünkben. Idült formában a gomba térfoglaló tályogot vagy tályogokat képez, de meningitist is okozhat, aminek talaján subarachnoidealis vérzés keletkezhet. Az MR-felvételek informatívabbak, mint a CT-

felvételek, a kontraszthalmazás változó, ha van, a széli részen gyűrűszerű.

A disszeminált aspergillosis mortalitása 80–100%-os [8, 9]. A 18 évesnél fiatalabbak esetén alacsonyabb, 65%-os, tekintettel arra, hogy ebben a korban a gomba inkább sebészileg eltávolítható tályogokat képez [8]. Esetünkben a tüdő aspergillomája volt a primer forrás. A Markusovszky Kórház mellkassebészeti osztályán daganatgyanú miatt operáltak között hisztológiai vizsgálat során évente egy-két aspergilloma fordul elő, olyan beteggel viszont, akinél a műtétet követő években szisztémás aspergillosis alakult volna ki, nem találkoztunk.

Az invazív aspergillosis bizonyítására hazai laboratóriumokban is rendelkezésre áll az *Aspergillus* galactomannan-antigén gyors detektálására a Platelia-ELISA teszt. Vérből és bronchusmosó folyadékból egyaránt elvégezhető, 66–70%-ban szenzitív, 95%-ban specifikus. A 73%-os pozitív prediktív értéket kevert gombás fertőzések és ampicillin-klavulánsav egyidejű szedése zavarhatja meg. A 96%-os negatív prediktivitás a kezelés hatosságának bizonyítéka. Molekuláris biológiai tesztekkel kombinálva (PCR-ELISA) szintén gyors és megbízható diagnózishoz juthatunk. Hematológiai betegségekben (neutropeniás állapotok, akut leukaemiák, csontvelő-átültetés) az invazív aspergillosis fatális lehet, ezért gyors kimutatása után az időben megkezdett kezeléssel (iv. liposomal amphotericin B, caspofungin, voriconazol, posaconazol, 5-flucytosin, illetve ezen szerek kombinációi) a fertőzés visszafejlődése, szanálódása érhető el. Extrapulmonalis, központi idegrendszeri lokalizációkban műtési megoldás is mérlegelhető [10, 11, 12].

A candidiasis (moniliasis) valószínűleg a gombák által okozott leggyakoribb opportunist fertőzés, betegséget okozó ágensei közül a *Candida albicans* foglalja el az első helyet. A spórák 3–4 µm, a myceliumok (hyphák) és pseudomyceliumok (pseudohyphák) 3–5 µm átmérőjűek. Más mikroorganizmusokkal egyensúlyban él a szervezetben, ez az egyensúly azonban felborulhat. A többi *Candida* species a természetben számos helyen megtalálható, megfelelő körülmények között ezek is patogénnek válhatnak, leginkább a *Candida parapsilosis* és a *Candida tropicalis* [13, 14, 15]. A szövettani jellemzők alapján a candidiasist diagnosztizálni lehet, de nem tudjuk elkülöníteni egyes változatait. Megkülönböztetünk cutan, mucocutan és szisztémás candidiasist.

Kialakulásának lehetősége életkorok szerint változó, a leggyakoribb egyéves kor alatt és hetven év fölött. Koraszülöttekben, de leginkább az igen kis súlyúakban, a szülést követő második–negyedik héten kell jelentkezésével elsősorban számolnunk [16]. Az utolsó három évben fent ismertetett esetünkön kívül egy további, teljesen hasonló esetet észleltünk, amit figyelmeztető jelnek tartunk, a candidiasisokat illetően tárgyalásunkat ezért erre az okra szűkítjük. Aspergillosis csecsemőkorban kifejezetten ritka, de előfordul, a központi idegrendszer érintettségével egyidejűleg is [17].

A vaginalis nyálkahártya candidiasis gyakori, és különösen terhesek között, az anya fertőzöttségének azonban a koraszülöttekben kialakuló candidiasishoz nincs köze. A gombafertőzés kialakulására predesztinál az igen kis születési súly, a hosszú kezelés intenzív részlegen, a tartós és széles spektrumú antibiotikus, valamint szisztémás szteroidkezelés, a tartós lélegeztetés, a parenteralis táplálás, a centrális kanül, katéterek tartós alkalmazása, továbbá a neutropenia. Különösen kedvez a gombák szaporodásának a parenteralis hyperalimentatio során a hipertóniás glükózoldatok és lipidemulziók alkalmazása [18, 19, 20].

Szisztémás candidiasisban a primer pulmonalis candidiasis ritka, a vese és a szív (endocardium) érintett a leggyakrabban. Szövettanilag a leggyakoribb lelet a többszörös abscessus, amely tartalmazza a gombákat. Kifejezett immunsuppresszió esetén a szegényes sejtvesztés miatt tályog nem mindig fejlődik ki, haemorrhagiás necrosis látható a helyén, gombafonalakkal, spórákkal. *Lipton és mtsai* [1] 1973 és 1980 között 2630 autopszia során 28 esetben találtak *Candida*-infekciót, ezek közel felében a központi idegrendszer is érintett volt. Koraszülöttekben ez az arány kedvezőbb, az esetek megközelítően negyedére korlátozódik [16]. A központi idegrendszerben a leggyakrabban és legjellemzőbbek a microabscessusok, mint eseteinkben. Meningitis nem túl gyakori kísérője a microabscessusoknak, ezért a liquor vizsgálata nem megbízható a cerebrális érintettséget illetően [18], esetünk is ezt a megfigyelést támasztja alá – az ultrasonográfiás vizsgálatra kell elsősorban támaszkodni [21]. Előfordulhat viszont, hogy candidameningitis esetén a hemokultúra eredménye negatív lesz [22].

Az újszülöttkori szepszis az egyik legsúlyosabb betegség ebben az életkorban, mortalitása magas, 20–50%-os. A kórokozók baktériumok, vírusok, de gombák is lehetnek. Intenzív újszülöttsztyálon ápoltak a 21–42. nap után nagy valószínűséggel kolonizáltak lesznek, leggyakrabban *Candida albicans* által. Az 1500 g alattiak 19–47%-a válik kolonizálttá. Extrém koraszülött túlélőknel 6–8%-ban, általában öthetes ápolás után alakul ki *Candida*-szepszis. A legújabb adatok szerint az intenzív újszülöttsztyálokon az összes nosocomialis véráramfertőzések 7–13%-áért a gombák felelősek [20].

A gombás fertőzések 75%-át *Candida* okozza. Az újszülöttek immunrendszere éretlen, elégtelenek a humoralis immunfunkciók, és a granulocytafunkció is zavart. Az előbbi a következőkben nyilvánul meg: a 32–34. gesztációs hét előtt elégtelen a transzplacentáris IgG-transzfer, egyes IgG-altípusok (IgG₂, IgG₄) hiányoznak, nem megfelelő a komplementszint és -aktivitás, különösen a koraszülöttekben, lassú és gyenge a specifikus IgA- és IgM-ellenanyag válasza, különösen a Gram-negatív baktériumok esetén. Zavart a granulocytafunkció is, ennek következtében elégtelen a kemotaxis, az opsonophagocytosis és a „killing” aktivitás. A csontvelőben a neutrophilgranulocytá-tartalék könnyen kimerül, ezért súlyos neutropenia és agranulocytosis alakul ki [23].

A rizikófaktorok redukciója, hosszan tartó antibiotikus kezelés kerülése a megelőzés fontos tényezője. Igazoltan az iv. fluconazolprofilaxis jó hatása az intubált, tartósan parenteralisan táplált koraszülöttekben. Ajánlják az empirikus amphotericin-B-kezelést a 25. gesztációs hét előtt születetteknél, minden tisztázatlan thrombocytopenia, valamint minden extrém éretlen koraszülöttnél, akik a megelőző 7–10 nap során cephalosporin- vagy carbapenemkezelésben részesültek [16].

Az actinomycosis krónikus, szuppuratív és granulomatosus bakteriális infekció, a kórokozó rendszerint az *Actinomyces israelii*. A hétköznapi patológiai gyakorlatban, ha nem is gyakran, de találkozhatunk vele, leginkább nőgyógyászati anyagokban vagy mellkassebészeti műtéti mintákban. A központi idegrendszeri elváltozásokat tárgyaló közlemények száma nem sok, mégis akad közöttük hetven eset tanulságait összefoglaló is [24]. Ebben az anyagban agytályogok 67%-ban fordultak elő, míg a meningitis-meningoencephalitis csak 13%-ban. A többi esetben a kórokozó actinomycomát, subduralis empyemát, epiduralis abscessust okozott. Anaerob baktérium, ennek megfelelően kell a tenyésztést elvégeznünk [25]. A melléküregekről, fülről, csontokról a folyamat közvetlenül ráterjedhet a cerebrumra [26]. Ha agytályogot okoz, leginkább térfoglaló folyamat formájában jelentkezik [27]. Rizikófaktorok számát az elhanyagolt caries, fogászati jellegű gyulladásos folyamatok, foghúzás, fejsérülés, krónikus otitis, melléküreg-gyulladás, osteomyelitis, intrauterin fogamzásgátló eszköz használata. Idegrendszeri érintettség esetén közel egyharmadban érintett a tüdő [24], feltételezhetően esetünkben is itt következett be a primer fertőzés. A tályogok radiológiai vizsgálat során necroticus metasztatizációkkal összetéveszthetők, esetünk példa rá. Ha az idegrendszer is érintetté válik, a kilátások rosszabbak [27]. Időben történő sebészeti beavatkozás után és Penicillin G, ampicillin/sulbactam kezelés mellett a terápiás kilátások jobbakk [28, 29]. A baktériumok hisztológiai képe jellegzetes, a sugárgomba úgynevezett tőkét képez, amely sugarasan rendeződő finom fonalakból áll.

A *Nocardia genus* tagjai az aerob actinomycetalesek családjába tartozó baktériumok. Tulajdonságaik párhuzamot mutatnak mind a gombákkal, mind a mycobacteriumokkal. Emberben opportunisták kórokozóknak tekinthetők. Az emberi esetek 85–90%-ában a *Nocardia asteroides* a kórokozó. Az általa okozott betegség nemcsak ritka, diagnosztizálni is nehéz. A kórokozó tenyésztése különleges feltételeket kíván, a szövettani mintában feltűntetése, észrevétele különös odafigyelést igényel. A bemutatott esetben a betegség felismerésére akkor nyílt mód, amikor a makacs, hosszan tartó, a tüdő más helyein recidiváló, kezelésre nem reagáló tüdőfolyamat már agytályog keletkezéséhez vezetett: a műtét során eltávolított szövetekben vált hisztológiailag kimutathatóvá a kórokozó. Esetünkben olyan felderítetlen betegséget, amely az immunrendszert károsította, nem találtunk, a tenyésztés eredménytelensége miatt a kórokozóról is

csak annyit állapíthattunk meg, hogy *Nocardia*-féleség volt.

Az elsődleges infekció helye leginkább a tüdő, ahová belégzés útján jut, ritkán a bőr, ahová traumával kerül [30]. A tüdőben szoliter vagy multiplex tályogokat, vagy diffúz fibrinopurulens pneumóniát okoz, amelyek nagyon hasonlítanak a pyogen baktériumok által létrehozottakra.

A tüdő érintettsége esetén gyakori a haematogen disszemináció, amely szisztémás nocardiosishoz vezet. Az esetek 15–20%-ában a központi idegrendszerben képződik tályog. Nemcsak a *Nocardia asteroides* okozhat cerebralis elváltozásokat, más *Nocardia*-féleségek is [31, 32, 33]. Meningitis ritka szövődmény, az abscessus rupturája vagy osteomyelitis okozza. A tályogból stereotaxiával nyert gennyből tenyésztés révén is diagnózishoz juthatunk [31, 34]. Sinoorbitalis aspergillosist és *Nocardia asteroides* okozta agytályogok együttes előfordulását is leírták immunszupprimált betegben [35]. A cerebralis abscessus gyógyítható konzervatíván, stereotaxicus aspirációval vagy enucleatióval. A klinikai és radiológiai kép nagyfokban változó, az idegrendszeri tályogot is okozó kórformák rosszabb prognózisúak [36, 37, 38, 39].

Fontos a korai diagnózis. A laboratóriumi diagnosztikához hosszú inkubációs idő szükséges [40], a szokványos tenyésztési eljárással esetünkben is kudarcot vallottunk. Ami a hisztológiai diagnosztikát illeti, hangsúlyoznunk kell, hogy ez sem könnyű feladat. A *Nocardia* genus tagjai 1 µm átmérőjű, coccoid vagy pálcika formájúak, de létrehozhatnak változó hosszúságú, elágazó, fragmentált filamentumokat, sőt micéliumot is. A gombáktól eltérően hiányzik belőlük a membránhoz kötött sejtmag, és sejtfalukban muraminsavat tartalmaznak. Hematoxilinnal és eoziinnal nem festhetők, PAS-reakciót nem adnak, Grocott-féle ezüstözéssel, Gram és enyhe savállóságuk alapján módosított Ziehl–Neelsen-festéssel tehetők láthatóvá.

Szulfonamid-származékok, imipenem, ceftriaxon, amikacin, aminoglikozidok, szulfamethaxosol/trimethoprim, imipenem/cilastatin, panipenem/betamipron, cefotaxim az eredménnyel alkalmazott gyógyszerek [41, 42].

Az utóbbi időben a *Nocardia* speciesek által okozott megbetegedések száma nőtt. Ennek oka a diagnosztikai lehetőségek javulásán kívül a betegség prevalenciájának növekedése [43]. Előfordulásával számolnunk kell, és mint esetünk bizonyítja, nemcsak immunszupprimált betegben.

Irodalom

- [1] Lipton, S. A., Hickey, W. F., Morris, J. H. és mtsa: Candida infection in the central nervous system. *Am. J. Med.*, 1984, 76, 101–108.
- [2] White, S., Easton, E.: Encephalitis – the broader spectrum: rare forms of encephalitis. *World Neurology*, 2008, 23, 10–11.
- [3] Chimelli, L., Mahler-Araujo, M. B.: Fungal infections. *Brain Pathol.*, 1997, 7, 613–627.
- [4] Del Brutto, O. H.: Central nervous system mycotic infections. *Rev. Neurol.*, 2000, 30, 447–459.
- [5] Illés Zs., Garzuly F., Brittig F. és mtsa: Az aspergillosis cerebralis szövődményei. *Clin. Neurosci/Ideggy. Szle*, 1994, 47, 331–336.
- [6] Zelman, I. B., Mossakowski, M. J.: Opportunistic infections of the central nervous system in the course of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Morphological analysis of 172 cases. *Folia Neuropathol.*, 1998, 36, 129–144.
- [7] Hidron, A. I., Gongora, M. C., Anderson, A. M. és mtsa: Prolonged survival of a patient with AIDS and central nervous system aspergillosis. *Med. Mycol.*, 2009, 47, 327–330.
- [8] Dotis, J., Iosifidis, E., Roilides, E.: Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int. J. Infect. Dis.*, 2007, 11, 381–393.
- [9] Zwitserloot, A. M., Warris, A., van't Hek, L. G. és mtsa: Disseminated aspergillosis in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*, 2008, 51, 423–426.
- [10] Jargue, I., Andreu, R., Salavert, M. és mtsa: Value of *Aspergillus* galactomannan antigen detection in the diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis in hematological patients. *Rev. Iberoam. Micol.*, 2003, 20, 116–118.
- [11] Buchheidt, D., Hummel, M., Schleiermacher, D. és mtsa: Current molecular diagnostic approaches to systemic infections with *Aspergillus* species in patients with hematological malignancies. *Leuk. Lymphoma*, 2004, 45, 463–468.
- [12] Sinkó J.: Európai irányelvek a leukémiás betegek invazív gomba-infekcióinak kezelésére. *Hematológia-Transzfuziológia*, 2008, 41, 55–63.
- [13] Celebi, S., Hacimustafaoglu, M., Ozdemir és mtsa: Nosocomial candidaemia in children: result of a 9-year study. *Mycoses*, 2008, 51, 248–257.
- [14] Costa-de-Oliveira, S., Pina-Vaz, C., Mendonça, D. és mtsa: A first portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, 27, 365–374.
- [15] Roilides, E., Farmaki, E., Evdoridou, J. és mtsa: *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41, 735–741.
- [16] Kaufman, D., Fairchild, K. D.: Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004, 17, 638–680.
- [17] Fuchs, H., von Baum, H., Meth, M.: CNS-manifestation of aspergillosis in an extremely low-birth-weight infant. *Eur. J. Pediatr.*, 2006, 165, 476–480.
- [18] Makhoul, I. R., Kassis, I., Smolkin, T. és mtsa: Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*, 2001, 107, 61–66.
- [19] Maródi, L., Johnston, R. B.: Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate defense mechanisms. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007, 19, 693–697.
- [20] Hajdi Gy.: Intrauterin és neonatalis fertőzések. EOS Kft. Kiadó, Budapest, 2000, 358–361.
- [21] Huang, C. C., Chen, C. Y., Yang, H. B.: Central nervous system candidiasis in very low-birth-weight premature neonates and infants: US characteristics and histopathologic and MR imaging correlates in five patients. *Radiology*, 1998, 209, 49–56.
- [22] Benjamin, D. K., Stoll, B. J., Fanaroff, A. A. és mtsa: Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopment outcomes at 08 to 22 months. *Pediatrics*, 2006, 117, 84–92.
- [23] Katona M., Mader K.: Újszülöttkori sepsis diagnózisa és terápia. *Gyermeknevelés- és Intenzív Terápia*, 2006, 6, 3–12.

- [24] *Smego, R. A. Jr.*: Actinomycosis of the central nervous system. *Rev. Infect. Dis.*, 1987, 9, 855–865.
- [25] *Tvede, M., Bodenhoff, J., Bruun, B.*: Actinomycotic infections of the central nervous system. Two case reports. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1985, 93, 327–330.
- [26] *King, A. D., Chan, Y. L., Wong, K. S. és mtsai*: Cranial actinomycosis. *Singapore Med. J.*, 1998, 39, 465–467.
- [27] *Benito, L. J., Muñoz, A., León, P.G. és mtsai*: Actinomycotic brain abscess. *Neurologia*, 1998, 13, 357–361.
- [28] *Schwarz, A., Langmayr, J. J., Ortler, M. és mtsai*: Actinomycosis infection of the cerebellum. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1993, 105, 359–361.
- [29] *Bastian, A., Khanavkar, B., Scherff, A. és mtsai*: Thoracic actinomycosis: diagnostic pitfalls and therapeutic considerations. *Pneumologie*, 2009, 63, 86–92.
- [30] *Pintado, V., Gomez-Mampaso E., Fortun, J. és mtsai*: Infection with *Nocardia* species: clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978–2001. *Infection*, 2002, 30, 338–340.
- [31] *Vialle, R., Aghakhani, N., Otayza, F. és mtsai*: *Nocardia farcinica* brain abscess: clinical and specific radiological findings and management. Report of two cases in immunononcompromised patients. *Neurochirurgie*, 2002, 48, 516–521.
- [32] *Hemmersbach-Miller, M., Martel, A. C., Benitez, A. B. és mtsai*: Brain abscess due to *Nocardia otitidiscaviarum*: report of a case and review. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2004, 36, 381–384.
- [33] *Montoya, J. P., Carpenter, J. L., Holmes, K. és mtsai*: Disseminated *Nocardia transvalensis* infection with osteomyelitis and multiple brain abscesses. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2003, 35, 189–196.
- [34] *Oshiro, S., Ohnishi, H., Ohta, M. és mtsai*: Intraventricular rupture of *Nocardia* brain abscess – case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 2003, 43, 360–363.
- [35] *Pieroth, L., Winterkorn, J. M., Schubert, H. és mtsai*: Concurrent sino-orbital aspergillosis and cerebral nocardiosis. *J. Neuroophthalmol.*, 2004, 24, 135–137.
- [36] *Valarezo, J., Cohen, J. E., Valarezo, L. és mtsai*: Nocardial cerebral abscess: report of three cases and review of the current neurosurgical management. *Neurol. Res.*, 2003, 25, 27–30.
- [37] *Toneyama, T., Yamakami, I., Mine, S. és mtsai*: Nocardial brain abscess: surgery and postoperative antibiotic therapy. *No Shinkei Geka*, 2004, 32, 457–462.
- [38] *Buelte, D., Noth, J., Mull, M. és mtsai*: Different manifestations of the cerebral nocardiosis. *Nervenarzt* 2008, 79, 1432–1435.
- [39] *Zakaria, A., Elwatidy, S., Elgamal, E.*: Nocardia brain abscess: severe CNS infection that needs aggressive management; case report. *Acta Neurochir. (Wien)*, 2008, 150, 1097–1101.
- [40] *Lederman, E. R., Crum, N. F.*: A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83, 300–313.
- [41] *Hui, C. H., Au, V. W., Rowland, K. és mtsai*: Pulmonary nocardiosis re-visited: experience of 35 patients at diagnosis. *Respir. Med.*, 2003, 97, 709–717.
- [42] *Yorke, R. F., Rouah, E.*: Nocardiosis with brain abscess due to an unusual species, *Nocardia transvalensis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2003, 127, 224–226.
- [43] *Corti, M. E., Villafane-Fiotti, M. F.*: Nocardiosis: a review. *Int. J. Infect. Dis.*, 2003, 7, 243–250.

(Tóth Csaba dr.,
Szombathely, Markusovszky u. 3., 9700
e-mail: toth.csaba@markusovszky.hu)

A Magyar Szenológiai Társaság Kongresszusa

Helyszín: Balatonfüred, Flamingó Wellness Hotel

Időpont: 2009. október 9–10.

Fontos határidők: Abstract leadásának határideje: 2009. szeptember 9.

Kedvezményes részvételi díj fizetésének határideje: 2009. szeptember 9.

Tudományos szervező: Dr. Nagykálnai Tamás, e-mail: nagykalnai.tamas@t-online.hu

Kongresszusi szervező iroda: K&M Congress Kft., e-mail: info@kmcongress.com

A kongresszus honlapja: www.kmcongress.com/szenologus2009.php