

## گزارش یک مورد مننژیت راجعه

دکتر محرم آقابالائی<sup>۱</sup>

### چکیده

موارد مننژیت راجعه نادر هستند و این بیماری ممکن است با ایتولوژی های مختلفی ایجاد شود و سبب مراجعات مکرر بیمار به بیمارستان گردد. در این بیماران یک بررسی کامل به خاطر احتمال وجود نقایص مادرزادی یا آناتومیک که سبب ورود پاتوژن به فضای ساب آراکنوئید می شود لازم و ضروری است. در اغلب موارد با اخذ شرح حال کامل، سابقه دقیق بیماری، سابقه بستری در بخش های مختلف و بررسی دقیق بالینی و رادیولوژیک می توان به تشخیص صحیح رسید. بیمار مورد بحث خانم ۲۵ ساله ای است که بیش از ۸ بار با تشخیص مننژیت بستری گردیده است و بالاخره پس از مدت ها بستری و بهبودی نسبی و عمل جراحی ناموفق اول، مجدداً با رینوره و تشخیص دیسپلازی مادرزادی ماندینی با ارتباط مستقیم بین فضای داخل بینی تحت عمل جراحی قرار گرفت و بهبودی کامل حاصل گردید و رینوره کاملاً قطع شد و در حال حاضر تنها مشکل بیمار آنوسمی است.

**واژه های کلیدی:** مننژیت راجعه، آنومالی مادرزادی، رینوره، دیسپلازی مادرزادی ماندینی

**مقدمه**

مننژیت راجعه بیماری نادری است که با اتیولوژی های مختلف ایجاد می شود. در این بیماران با اخذ شرح حال کامل، سابقه دقیق بیماری و سابقه بستری می توان به تشخیص صحیح رسید. در اغلب موارد سابقه ضربه به سر در چندین سال قبل وجود دارد که می توان با اقدامات رادیوگرافی اختصاصی از جمله سی تی اسکن، MRI<sup>۱</sup> و سیسترنوگرافی با ماده رادیوایزوتوپ نقص را مشخص کرده و با عمل جراحی ترمیم نمود [۱].

در مواردی مننژیت راجعه تنها نشانه بالینی یک ارتباط غیر طبیعی بین پرده های مننژ و محیط خارج است و این ارتباط غیر طبیعی اکثراً متعاقب ضربه مغزی می باشد که در بیشتر بیماران با گرفتن شرح حال کامل و دقیق این مسئله کشف می شود، به طوریکه در یک مطالعه از ۹۱ بیمار در ۴۸ مورد شکستگی جمجمه وجود داشته است [۱].

مسئله دیگر آنومالی های مادرزادی (درمال سینوس، میلو مننگوسل) می باشد که سبب ورود عامل بیماری را به فضای ساب آراکنوئید می شود. فاصله بین ضربه و اولین حمله مننژیت ممکن است از چند روز تا چند سال طول بکشد. در اکثریت قریب به اتفاق عامل مننژیت پنوموкок است و در مواردی هموفیلوس انفلوانزای تیپ b و باسیل های گرم منفی جدا شده است و گاهی هم هیچ ارگانیسمی کشف نمی شود [۲].

در مواردی بجز اختلالات مادرزادی و آناتومیک، نقایص ایمنی، بخصوص در شیرخواران دخالت دارد. پیش آگهی مننژیت راجعه بطور قابل توجهی خوب است و مرگ و میر آن از مننژیت های باکتریایی معمولی کمتر است. درمان نهایی در این بیماران علاوه بر درمان دارویی پیدا کردن محل نقص آناتومیک و جراحی ترمیمی است [۳].

**شرح حال بیمار**

بیمار مورد بحث خانم ۲۵ ساله ای است که حدود ۶ سال قبل دچار سردرد، تب، تهوع، استفراغ و با تشخیص مننژیت در بیمارستان بستری می شود که جواب آزمایشات بشرح زیر بود.

CSF: WBC=۱۴۴۰۰ RBC=۵ Protein=۶۸۰mg/dl  
Glucose=۱۰mg/dl PMN:٪۹۵ L=٪۵

جواب کشت CSF پنوموкок بوده که به پنی سیلین و آمپی سیلین حساس بوده است و قند خون همزمان ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود.

CBC (diff): WBC=۱۱۹۰۰ RBC=۵۴۰۰۰۰۰  
Hb=۱۴/۴g/dl Hct=٪۴۴ PMN=٪۷۸ L=٪۲۲

با توجه به جواب LP و حال عمومی بد با تشخیص مننژیت باکتریایی تحت درمان با پنی سیلین کریستال به میزان ۲۴ میلیون واحد در روز به مدت ۱۴ روز قرار گرفته و با حال عمومی خوب مرخص گردید.

بیمار پس از بهبودی متوجه عارضه ترشح آبکی و سفید رنگ از سمت چپ بینی گردید که در مراجعات مجدد به پزشکان این عارضه به رینیت آلرژیک نسبت داده شده و با دریافت انواع داروهای آنتی هیستامین بهبودی حاصل نشده بود. بیمار حدود دو سال پس از اولین حمله مننژیت خوب بوده و با وجود تداوم مایع از بینی (رینوره چپ) هیچ نوع ناراحتی نداشته است. حدود دو سال بعد مجدداً با علایم مننژیت باکتریایی بستری می شود که جواب آزمایشات بشرح ذیل بوده است.

CSF: WBC=۱۳۴۳ RBC=۲۰ Protein=۹۶mg/dl  
Glucose=۲۰mg/dl PMN=٪۹۵ L=٪۵

قند خون همزمان ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر بود.  
CBC(diff): WBC=۴۰۰۰ RBC=۴۲۰۰۰۰۰  
Hb =۹/۲g/dl Hct =٪۳۳ PMN =٪۶۵ L=٪۳۵  
در این تاریخ مایع مترشحه از بینی ( رینوره) آزمایش می شود که جواب به شرح ذیل بوده است.

RBC = ۱۵۰ WBC=۲۵۰۲  
Protein=۱۰۵ mg/dl Glucose=۹۵ mg/dl

بنابراین مشخص می شود که این ترشح رینیت آلرژیک نبوده و حاوی مایع مغزی-نخاعی می باشد.

<sup>۱</sup> Magnetic Resonance Imaging

است و پس از ۱۴ روز بستری و بهبودی کامل مرخص گردید.

دو ماه بعد برای هفتمین بار با تشخیص مننژیت بستری شد که این بار به جای پونکسیون لومبر، مایع رینوره آزمایش شد که پاسخ به شرح ذیل بود.

WBC=۱۳۰۰۰ RBC=۱۵ Glucose=۴۸mg/dl  
Pr=۶۵mg/dl PMN=۹۱ L=۹

مجدداً بیمار تحت درمان پنی سیلین کریستال ۲۴ میلیون واحد روزانه بمدت ۱۴ روز قرار گرفت و مرخص گردید و دو ماه بعد مجدداً بستری شد و جواب مایع رینوره بشرح زیر بود:

WBC=۱۸۰ RBC=۲ Glucose=۴۸mg/dl  
Protein=۵۰ mg/dl PMN=۸۸ L=۱۲

که به مدت ۲ هفته تحت درمان پنی سیلین کریستال قرار گرفته و مرخص می شود.

مننژیت بیمار در تمام این مدت پنوموکوک بوده است و در هر بار بر اساس اسمیر و کشت مایع مغزی-نخاعی به پنی سیلین، آمپی سیلین، سفتریاکسون و وانکوماسین حساس بوده است. تا آنجا که بررسی شد سابقه هیچگونه تروما و تصادف نداشته است.

بالاخره پس از مدت ها بستری و بهبودی نسبی و عمل جراحی ناموفق اول، مجدداً تحت عمل جراحی قرار گرفت و با تشخیص رینوره قبل از عمل جراحی و دیسپلازی مادرزادی ماندینی<sup>۱</sup> با ارتباط مستقیم بین فضای داخل بینی، عمل شد و بهبودی کامل حاصل گردید و رینوره کاملاً قطع شد و در حال حاضر تنها مشکل بیمار آنوسمی است.

### بحث

تکرار حملات مننژیت باکتریایی معمولاً دلالت بر نقص میزبان در آناتومی موضعی و یا عیب ایمنولوژیک و ضد باکتریایی دارد [۳].

حالت راجعه مننژیت، ممکن است تنها نشانه بالینی یک ارتباط غیر طبیعی بین پرده های مننژ و محیط خارج

نامبرده مجدداً ۱۴ روز با پنی سیلین کریستال درمان می شود و با بهبودی مرخص می گردد و به وی واکسن پنوموکوک تزریق می شود. ضمن تداوم رینوره و تزریق واکسن، برای بار سوم حدود ۳ ماه پس از بستری دوم مجدداً بستری شد که جواب آزمایشات بشرح ذیل بود.

CSF: WBC=۱۴۱۵ RBC=۵۰ Protein=۹۶mg/dl  
Glucose=۵۴mg/dl PMN=۹۶ L=۴

قند خون همزمان ۱۰۰ mg/dl بود و جواب کشت CSF استرپتوکوک پنومونیه بوده و به پنی سیلین و سفالوسپورین نسل سوم حساس بوده است. بیمار به مدت دو هفته تحت درمان پنی سیلین کریستال ۲۴ میلیون واحد در روز قرار گرفته و مرخص گردید. جهت برطرف شدن رینوره و مسدود نمودن محل ترشح مایع مغزی- نخاعی به متخصص جراحی مغز و اعصاب ارجاع شد و با تشخیص احتمالی نقص صفحه غربالی و ارتباط حفره قدامی با فضای خارج تحت عمل جراحی کرانیوتومی بی فرونتال قرار گرفت. بیمار به مدت ۱۰ روز در بخش جراحی بستری و چندین بار پونکسیون لومبر گردید که آخرین آزمایش مایع مغزی - نخاعی طبیعی و رینوره قطع گردید و سی تی اسکن مغز در زمان ترخیص عارضه نداشت.

هشت ماه پس از عمل جراحی برای چهارمین بار دچار علایم و ترشح از بینی گردید و مجدداً بستری شد. پس از نه ماه مجدداً برای پنجمین بار بستری شد و پس از دریافت پنی سیلین کریستال ۲۴ میلیون واحد روزانه بر اساس کشت مایع مغزی - نخاعی و حال عمومی خوب مرخص گردید. دو ماه بعد مجدداً با تشخیص مننژیت بستری شد که جواب آزمایشات به شرح ذیل بود.

CSF: WBC=۴۸۰ RBC=۱۴۰ Protein=۵۶۴mg/dl  
Glucose=۲۰mg/dl BS=۶۵mg/dl PMN=۹۶ L=۴

CBC(diff): WBC=۱۴۰۰۰ RBC=۴۳۰۰۰۰۰  
Hb=۱۰g/dl Hct=۳۵ PMN=۹۶ L=۴

در این نوبت نیز کشت مایع مغزی - نخاعی و رنگ آمیزی گرم مایع مغزی - نخاعی دیپلوکوک گرم مثبت پنوموکوک را نشان داد که به پنی سیلین حساس بوده

<sup>۱</sup> Mondini

باشد [۴] این ارتباط غیر طبیعی در اغلب موارد متعاقب ضربه مغزی ایجاد می شود و فاصله بین حادثه تروماتیک و اولین حمله مننژیت پس از ضربه ممکن است چند سال طول بکشد [۲]. ارکانیسم ممکن است به طور مستقیم از طریق نقص صفحه غربالی (شایع ترین محل)، یا از طریق ضربه نافذ و جراحی روی جمجمه وارد فضای ساب آراکنوئید شود [۳].

در مننژیت راجعه در اغلب موارد فضای ساب آراکنوئید، با سینوس های پاراناژال، نازوفارنکس، گوش میانی و پوست ارتباط دارد [۴]. در مبتلایان به مننژیت راجعه که علت واضحی ندارند باید به فکر رابطه فیستولی بین سینوس های اطراف بینی و فضای ساب آراکنوئید بود. فیستول معمولاً ناشی از ضربه (شکستگی قدیمی جمجمه) یا ناشی از عمل جراحی، تومور یا پروسه عفونی است که سبب خوردگی استخوان می گردد و در موارد خیلی نادر از نقص مادرزادی ایجاد می شود. محل فیستول عموماً سینوس پیشانی، اتموئید یا صفحه غربالی است [۵].

شایع ترین علت فیستول، شکستگی بعد از ضربه سر است و در حالت شکستگی پرده های مننژ در خط شکستگی حبس شده و فوراً در معرض عفونت قرار می گیرند. یا نسج مغزی با عمل اروزیون و خوردگی به داخل یک سینوس غیر طبیعی کشیده می شود. پاتوژنز این حالت معلوم نشده است [۱].

در یک مطالعه از ۹۱ بیمار در ۴۸ مورد شکستگی وجود داشته است، شایع ترین محل شکستگی در وسط صفحه غربالی است، زیرا در این محل، غشاهای مخاطی زیرین و سخت شامه بالای صفحه غربالی بطور محکم و سفت به استخوان می چسبند، بطوریکه شکستگی استخوان همواره سبب پاره شدن غشاهای می گردد. زواید خاره ای استخوان گیجگاهی نیز به هنگام ضربه آسیب دیده و شکاف ایجاد می کند که سبب ورود عامل عفونی از گوش میانی به فضای ساب آراکنوئید می گردد و نتیجه نهایی آن رینوره مایع مغزی - نخاعی و اتوره خواهد بود [۱].

در یک مورد مننگوسل بازو - اکسی پیتال (قاعده ای - گیجگاهی) که با نازوفارنکس ارتباط داشته است، باعث هشت حمله مننژیت در یک پسر بچه ۱۹ ماهه شده است [۱]. علایم و نشانه های بالینی که وجود یک فیستول مایع مغزی - نخاعی را از طریق صفحه غربالی، سینوس های هوایی دور جمجمه یا استخوان گیجگاهی مطرح می کنند شامل: احساس مزه شوری در گلو، رینوره وابسته به وضعیت (رینوره در وضعیت خوابیده به پهلو یا دمر تنها منشاء گوشه یا اسفونوئید را نشان می دهد)، آنوسمی (نشست از صفحه غربالی)، کاهش شنوایی و احساس پری در گوش (اغلب با پیدایش مایع یا حباب پشت پرده صماخ همراه است و به نشست مایع مغزی نخاعی در گوش میانی دلالت می کند) می باشند، بنابراین در هر بیماری با مننژیت راجعه باکتریایی بایستی بررسی دقیق هم از نظر نقص مادرزادی و هم بعد از ضربه به عمل آید [۳].

موارد متعددی از مننژیت راجعه باکتریایی با علل مختلف از جمله ضربه سر و نقایص مادرزادی گزارش شده است [۱-۳].

آنچه که از این مطالعات استنباط می شود این است که مننژیت راجعه در فاصله های زمانی متفاوت و در یک زمینه خاص مثل عیوب آناتومیک مادرزادی و با اتیولوژی های مختلف رخ داده است. پنوموкок پاتوژن میکروبی معمول در چنین مواردی است که در اغلب موارد از نوع سرولوژیک انواع بالاتر است که خود نشان دهنده کثرت انواع میکروبی در بینی بالغین است [۵-۱]. در اکثر این بیماران رینوره وجود دارد که ممکن است گذرا باشد. در ارتباط فضای ساب آراکنوئید با سینوس های پاراناژال، نازوفارنکس، گوش میانی که در نتیجه شکستگی سینوس های پاراناژال صفحه غربالی و استخوان خاره حاصل می شود، در بیش از ۸۰٪ موارد پنوموкок عامل مننژیت بوده است [۴].

در ارتباط فضای ساب آراکنوئید با پوست (معمولاً به همراه نقایص مادرزادی جمجمه یا سخت شامه مثل درمال سینوس جمجمه یا لومبوساکرال، درموئید کیست، میلو مننگوسل) مننژیت اکثراً بوسیله باسیل های

فعالیت کمپلمان  $C_8$  قابل اندازه گیری نبود. همین طور کاهش  $C_6, C_7$  در بیماران دیگر گزارش شده است [۱]. در بعضی بیماران سطح فعالیت  $C_8, C_7, C_6, C_5$  در حد نرمال است، ولی فقط نصف یا کمتر از نصف فعالیت  $C_9, C_4, C_3$  و فاکتور B و پروپرین وجود دارد. در بعضی موارد کاهش پاسخ آنتی بادی در مقابل کپسول پلی ساکاریدی مننگوکوک های گروه A و C یافت شده است [۵].

اختلالات دیگر سیستم ایمنی که اغلب با مننژیت راجعه همراهند، شامل اسپلنکتومی، هیپوگاماگلوبولینمی، لنفوم، لوسمی، هموگلوبینوپاتی ها و اختلالات سیستم کمپلمان می باشد. در بعضی موارد هیچ گونه عیب آناتومیک یا فونکسیونل پیدا نمی شود [۴].

برخی از علل نادر غیر باکتریال مننژیت راجعه شامل مننژیت مولاره، سندرم بهجت، سندرم کیاناکی- هارادا، سارکوئیدوز و لوپوس اریتماتوز سیستمیک می باشند [۲-۳].

پیش آگهی مننژیت راجعه به طور قابل توجهی خوب است و مرگ و میر آن کمتر از مننژیت پنوموکی عادی است. با وجود این واکسیناسیون بیماران با واکسن پنوموکی جایز است [۵].

در اغلب بیماران با اتوره یا رینوره مایع مغزی- نخاعی متعاقب ضربه حادسر، نشت مایع در عرض یک تا دو هفته قطع می شود. رینوره پایدار و مداوم برای بیش از ۴ تا ۶ هفته به جراحی ترمیمی نیاز دارد. در این صورت تجویز مداوم پنی سیلین نه تنها از مننژیت پنوموکی جلوگیری نمی کند، بلکه سبب بوجود آمدن فرم های مقاوم ارگانیسم به پنی سیلین خواهد شد [۳].

اقدام برای نشان دادن رینوره مایع مغزی- نخاعی باید بعد از فروکش کردن عفونت حاد بعمل آید و در صورت وجود فیستول عمل جراحی ترمیمی صورت گیرد [۵].

روش های جدیدتر عمل جراحی از طریق سینوس اتموئید جهت ترمیم صفحه غربالی یا نقص سخت شامه سینوس اسفنوئید، با موفقیت شایانی به کار رفته است و نتیجه بهتری از نظر مرگ و میر نسبت به کرایوتومی

گرم منفی ایجاد می شود [۴]. علاوه بر پنوموکی، گاهی اوقات هموفیلوس آنفلوانزا و به ندرت باسیل های گرم منفی جدا شده اند [۲].

۱۱٪ بیماران با مننژیت پنوموکی، معمولاً بیش از یک حمله مننژیت داشته اند در حالی که این رقم در سایر میکروارگانیسم های عامل مننژیت به ۵٪ می رسد [۳]. در هر بیمار مننژیته که در سابقه ضربه به سر را ذکر می کند، حتی سال ها قبل، بایستی یک بررسی دقیق و سریع جهت رد یا یافتن رینوره یا اتوره مایع مغزی- نخاعی به عمل آورد [۴]. گاهی تشخیص رینوره مایع مغزی- نخاعی مشکل است مگر اینکه یک نشانگر رادیوکتیو به داخل مایع مغزی- نخاعی تزریق شود و ظاهر شدن آن در ترشحات بینی مشاهده گردد [۵].

رینوره مایع مغزی- نخاعی را همچنین با اندازه گیری قند و کلراید ترشحات بینی می توان مشخص کرد. گلوکز ترشحات معمولی بینی کم است و اگر رینوره مایع مغزی- نخاعی وجود داشته باشد، گلوکز ترشحات بینی تقریباً معادل گلوکز مایع مغزی- نخاعی خواهد بود [۳].

سی تی اسکن سطح مایع هوا یا کدورت داخل سینوس های پارانازال یا هوای داخل جمجمه را نشان می دهد و همچنین شکستگی قاعده جمجمه را که منجر به خروج مایع مغزی- نخاعی می شود مشخص می نماید. سی تی اسکن ساژیتال برای نشان دادن و لوکالیزه کردن محل شکستگی بکار می رود. سیستمونوگرافی رادیوایزوتوپ با نشاندار گذاشته شده در منافذ سینوس ها در داخل بینی برای تعیین محل نشت و خروج مایع مغزی- نخاعی مفید است.

سی تی اسکن High - Resolution (CT-HR) با کنتراست افزایش یابنده محلول در آب (سیسترونوگرافی متریزاماید) بهترین آزمون برای تعیین محل نشت مایع مغزی- نخاعی می باشد [۶].

کمبود یک یا بیشتر اجزای کمپلمان، ممکن است با سندرم مننژیت راجعه همراه باشد. در پسر بچه ای که از حملات مکرر مننژیت راجعه رنج می برد، سطح

داشته است [۳]. هدف نهایی علاوه بر درمان مننژیت با آنتی بیوتیک اختصاصی پیدا کردن محل نقص آناتومیک و جراحی ترمیمی است [۲].

### منابع

- 1- Christie AB. Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 1998: 875.
- 2- Weatherall DJ, Gledingham JG, Warrell DA. Text Book of Medicine. London: Oxford, 1989: 21-51,63.
- 3- Kennethl KR. Tyler: Bacterial Meningitis, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 2462-7.
- 4- Tunkel AR, Scheld WM. Acute Meningitis, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> ed. 2000: 959-97.
- 5- Morton N. Swarts Cecil Text Book of Medicine, 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders Co, 2000: 1645-54.
- 6- Tunkel AR. Bacterial Meningitis, 1<sup>st</sup> ed, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2001: 24-115.