

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ Κ.Ν.Σ.

Ιωάννης Γ. Παναγιωτίδης
Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
Διευθυντής Β΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
(Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»)


ΟΡΟΛΟΓΙΑ

- πολιο - / λευκο- + εγκεφαλίτις / μυελίτις
- παχυ- / (λεπτο-) + μηνιγγίτις

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΣ: ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ


Bacterial Meningitis

Most common causative organisms




In neonates

- Gram-negative bacilli, 50% (*E coli*, *H influenzae*, etc)
- Streptococci, 20%
- Other (*S aureus*, etc)



In children

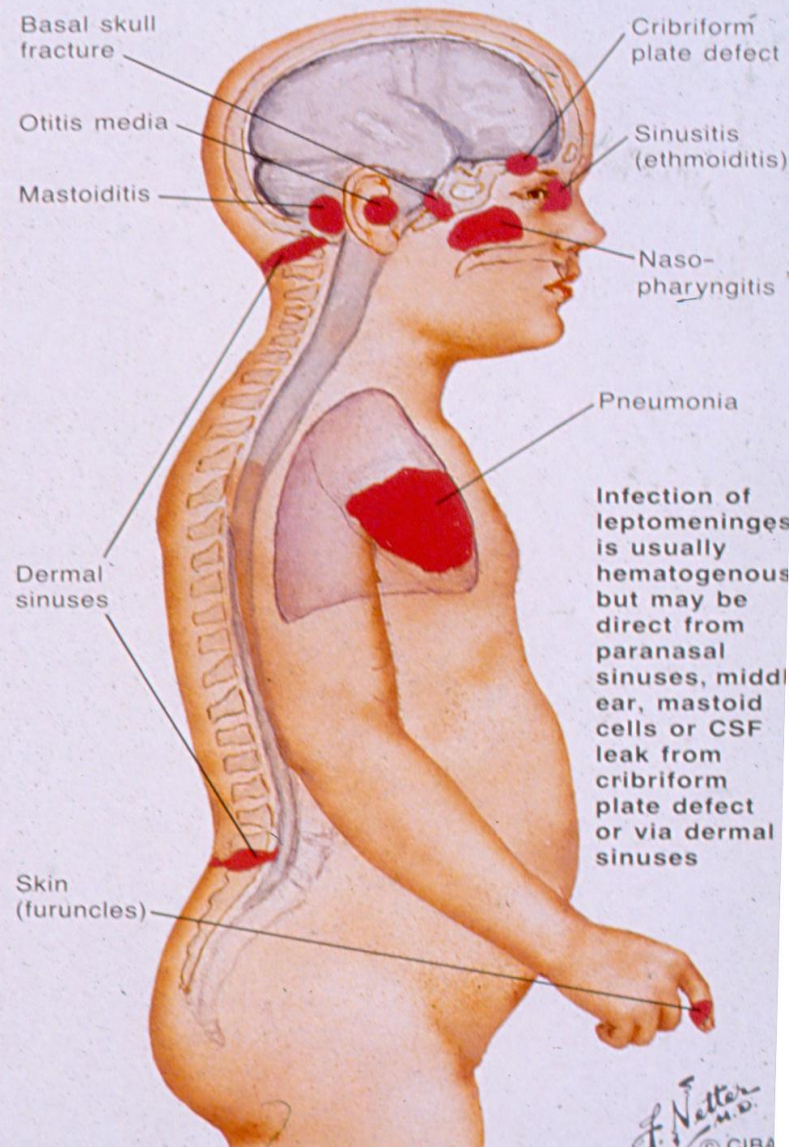
- H influenzae*, 50%
- N meningitidis*, 25%
- Other (*Listeria*, etc)



In adults

- S pneumoniae*, 30%
- N meningitidis*, 15%
- Gram-negative bacilli
- Other (*Listeria*, etc)

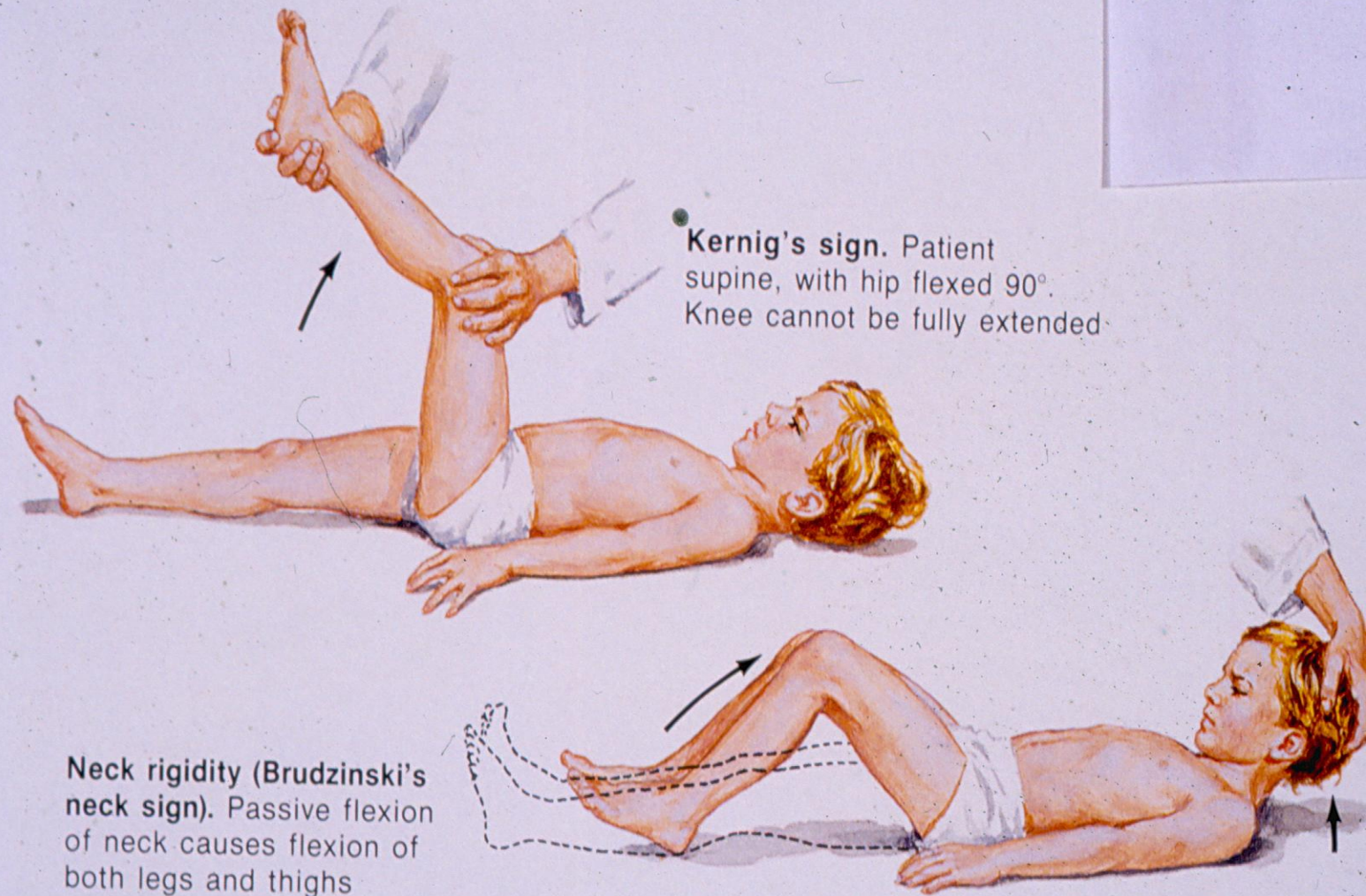
Sources of infection



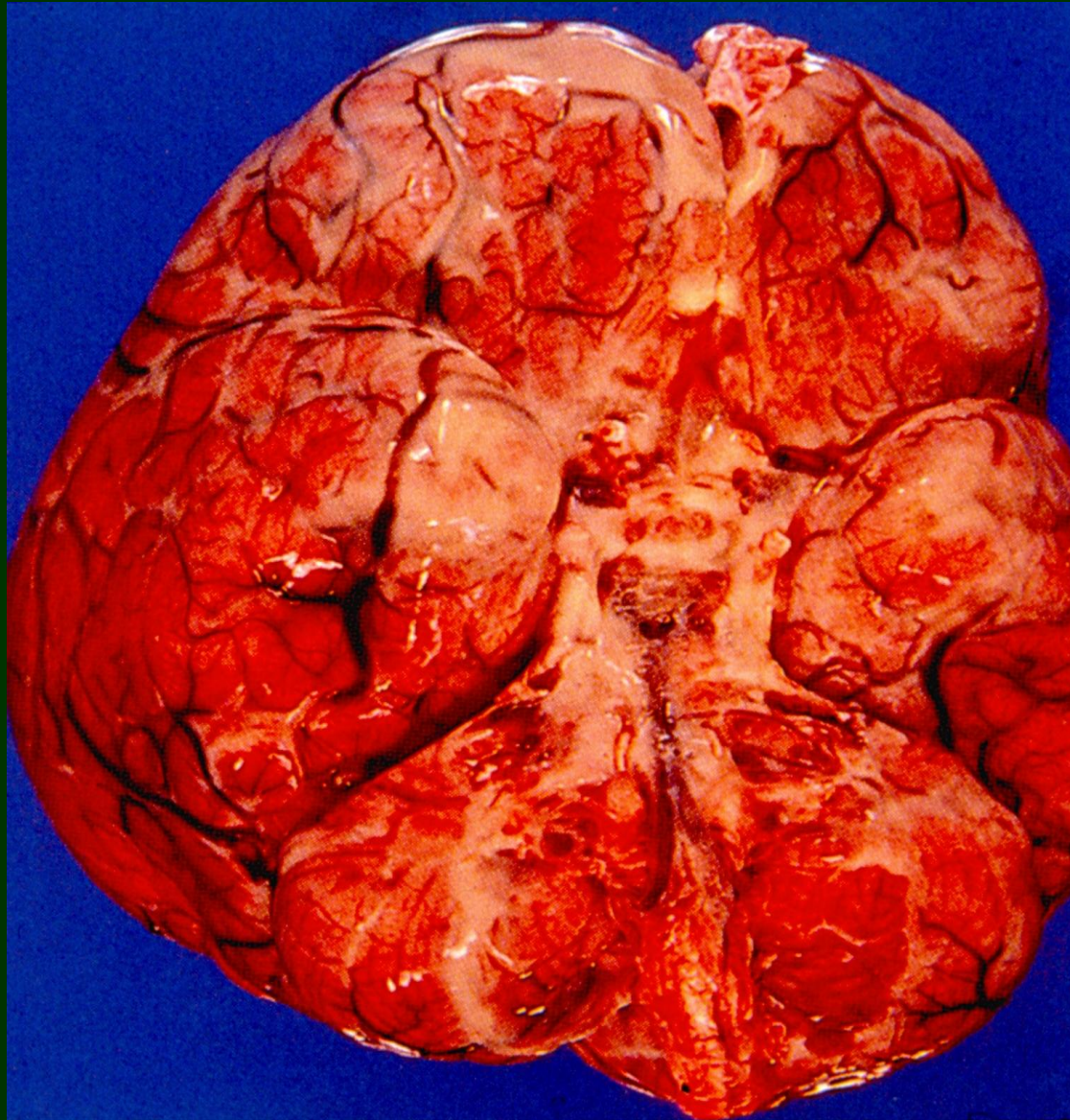
Infection of leptomeninges is usually hematogenous but may be direct from paranasal sinuses, middle ear, mastoid cells or CSF leak from cribriform plate defect or via dermal sinuses

F. Netter
M.D.
© CIBA

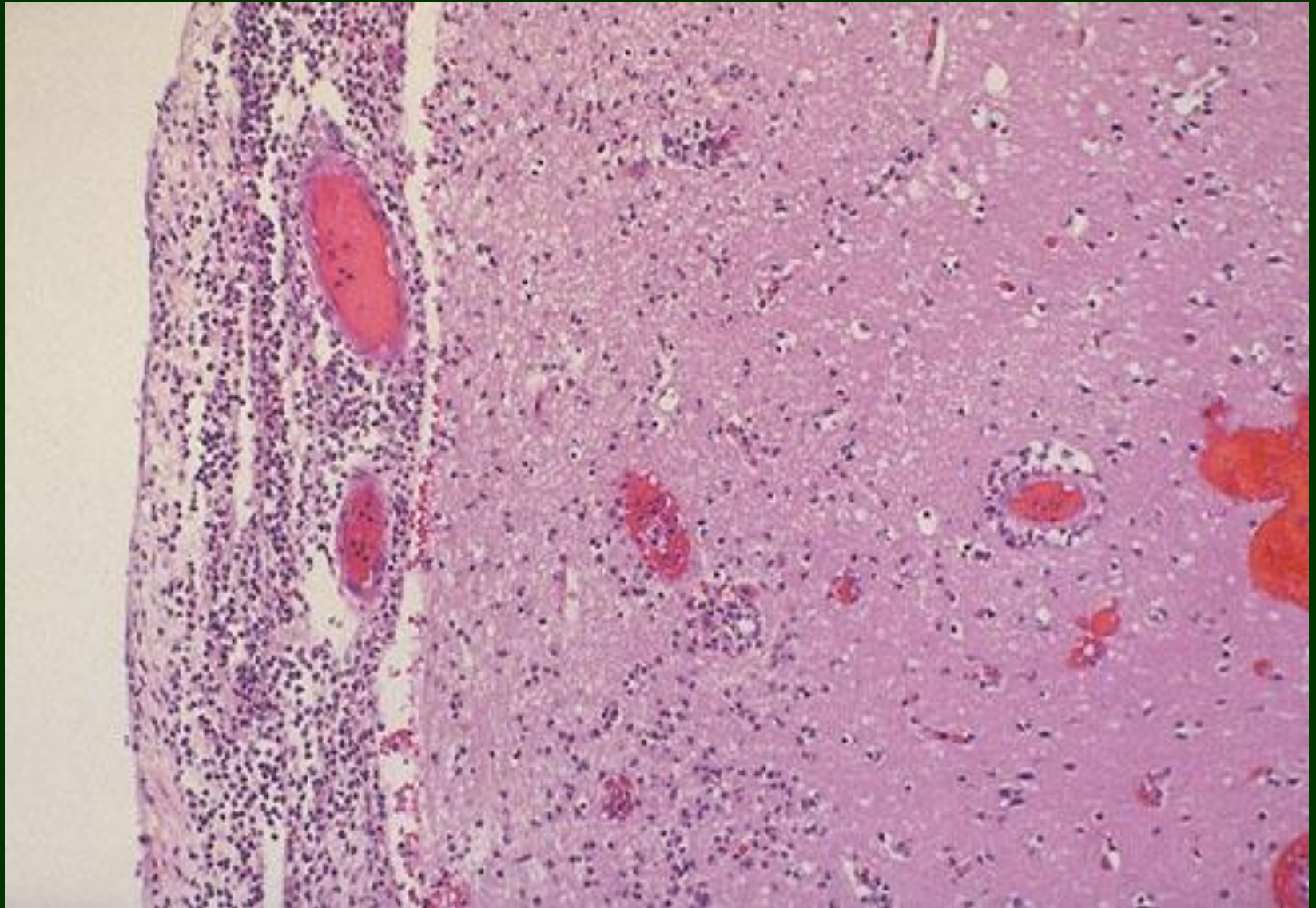
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΣ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ



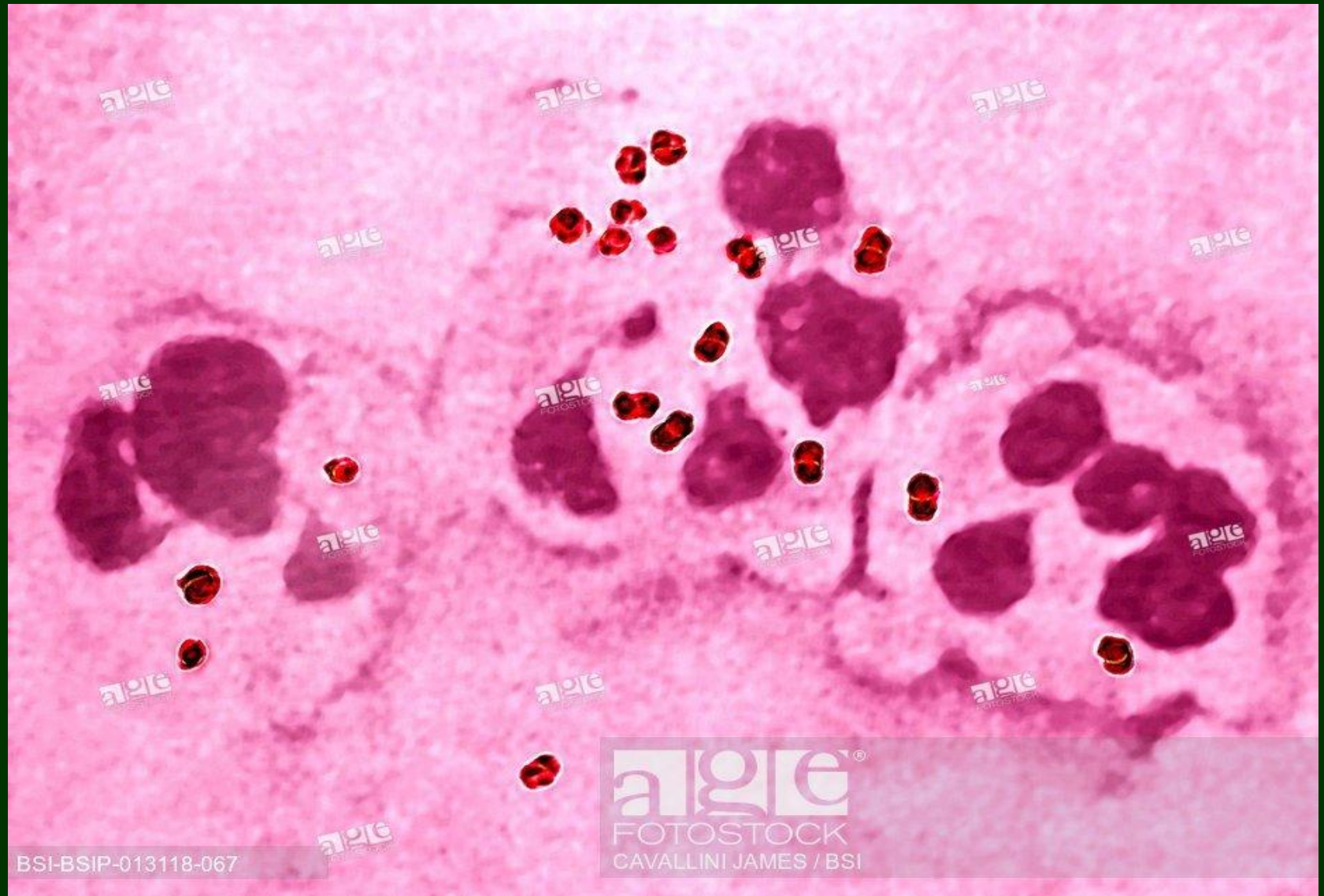
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΣ



ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΣ



ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΑΟΚΟΚΚΟΣ (NEISSERIA MENINGITIDIS)



BSI-BSIP-013118-067

aigle®
FOTOSTOCK
CAVALLINI JAMES / BSI

Neisseria meningitidis (Meningococcus)

- Gram-negative diplococcus, capsulating with serotypes: A, B, C, W135, Y and X (very rare)
- Colonizes the nasopharynx of approximately 10% of the human population (carrier state)
- Spreads by respiratory or throat secretions (spit, kissing), and spread is promoted by changes in housing and close quarters (soldiers, college students)
- Can invade healthy individuals to establish bacteremia and meningitis; cases are typically sporadic (95%)
- Outbreaks (5%) occur in close communities over a short period of time and are caused by the same isolate.
- Colonization involves pili and Opc/Opa proteins, invasion requires capsule and factor H binding protein (fHBP), molecules that are antigenically variable
- Meningitis is a severe disease with high case fatality (up to 15%) and long term disabilities (retardation, loss of limb) in survivors (15-30%)

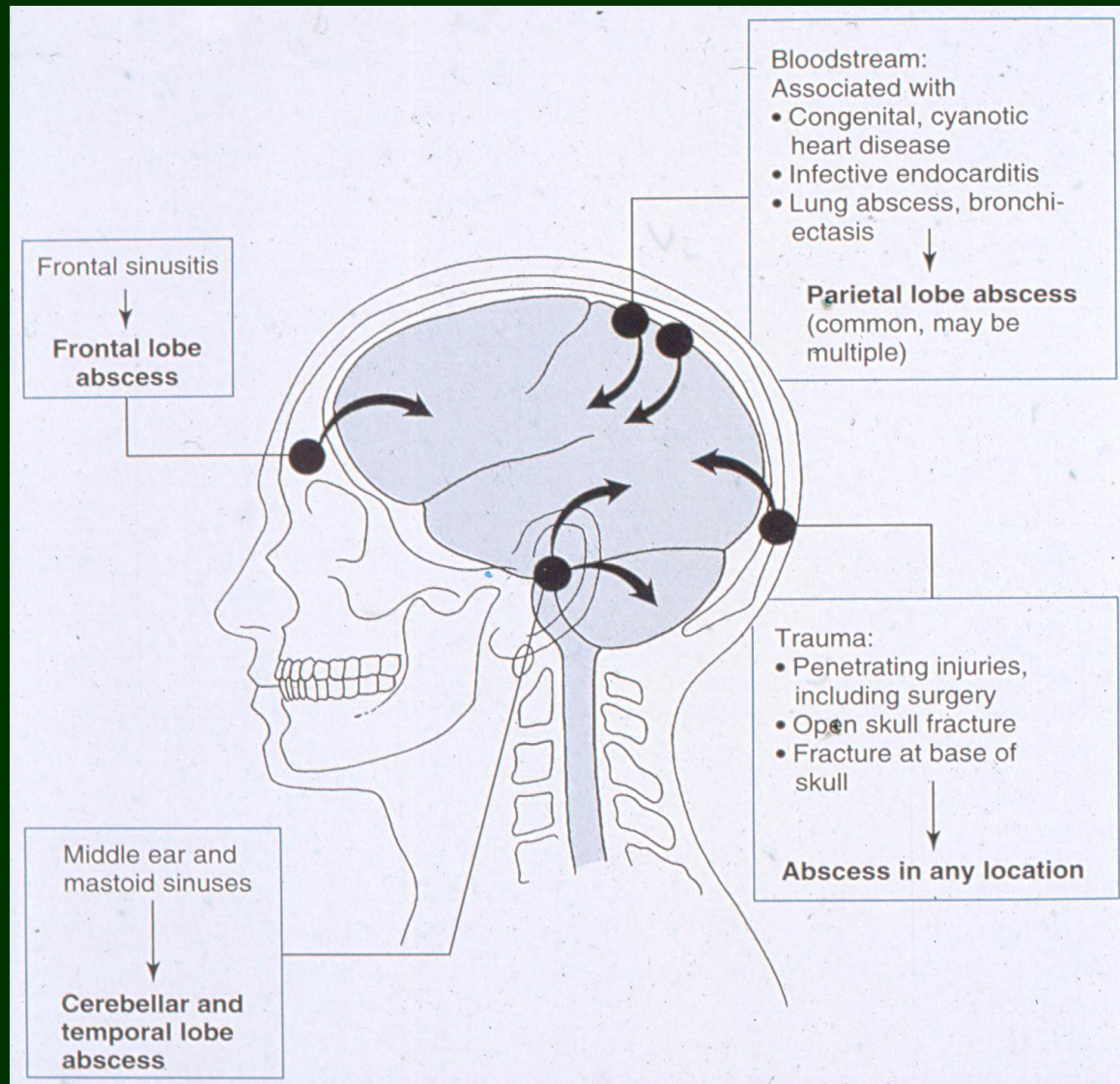
ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΑΙΜΙΑ



ΣΥΝΔΡΟΜΟ WATERHOUSE-FRIDERICHSEN



ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ



ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



Figure 2: Abscesses in the right basal ganglia and thalamus (arrow) and the left parietal (arrowheads) regions.

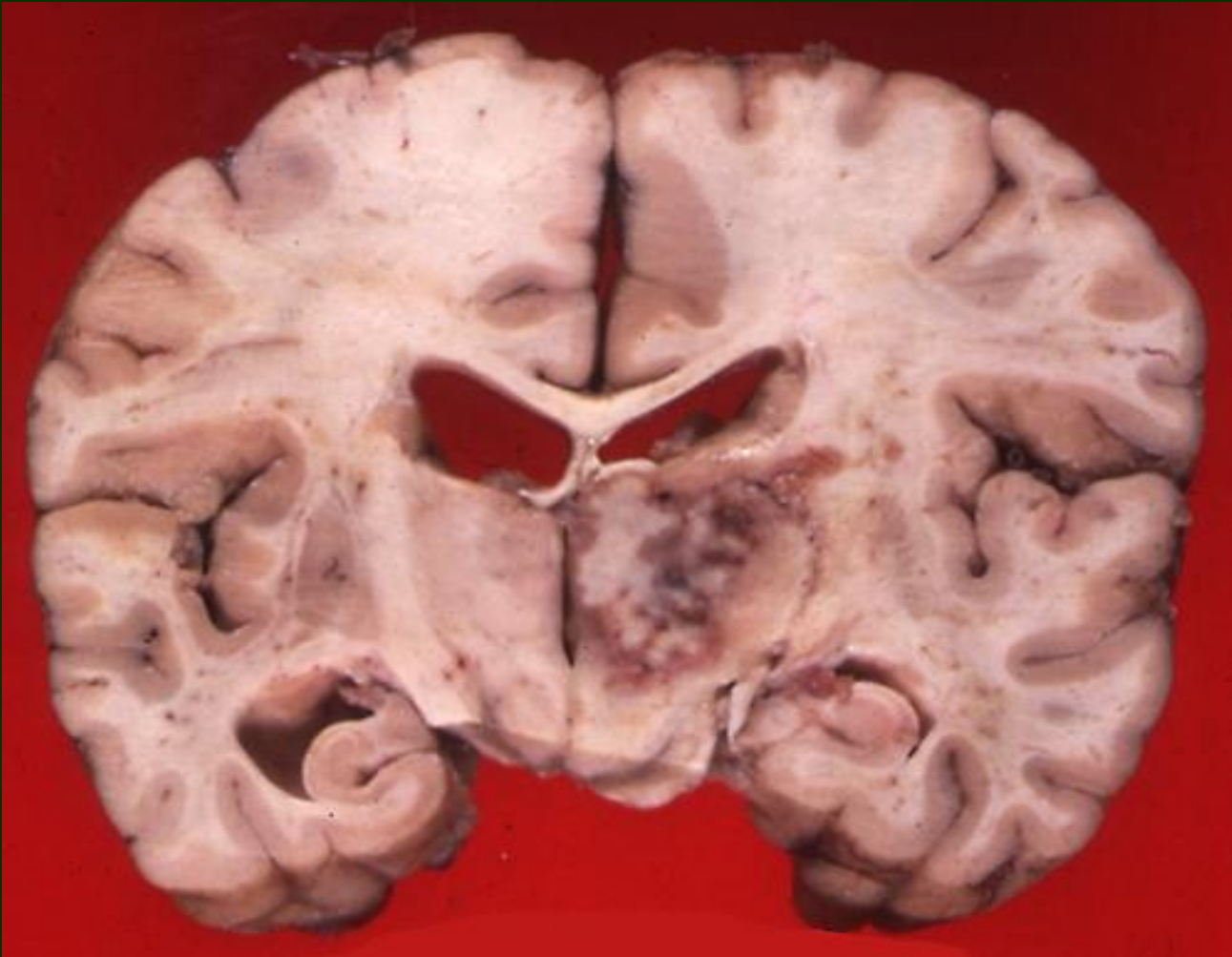
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΝΣ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- πάντοτε δευτερογενής
- αιματογενής διασπορά μυκοβακτηριδίου στο ΚΝΣ
- αρχικά σχηματισμός μικρών εστιών (του Rich): μήνιγγες, υποχωριοειδείς και υποεπενδυματικές θέσεις του εγκεφάλου, νωτιαίος μυελός
- επανενεργοποίηση λόγω ενδογενούς (ανοσοανεπάρκειες) ή επίκτητης (υποσιτισμός, χημειοθεραπευτικά/ανοσοκατασταλτικά, μεταμόσχευση, λοιμώξεις [ιλαρά, AIDS],...) δυσπραγίας κυτταρικής ανοσίας
- δυνητικός ρόλος του TNF α

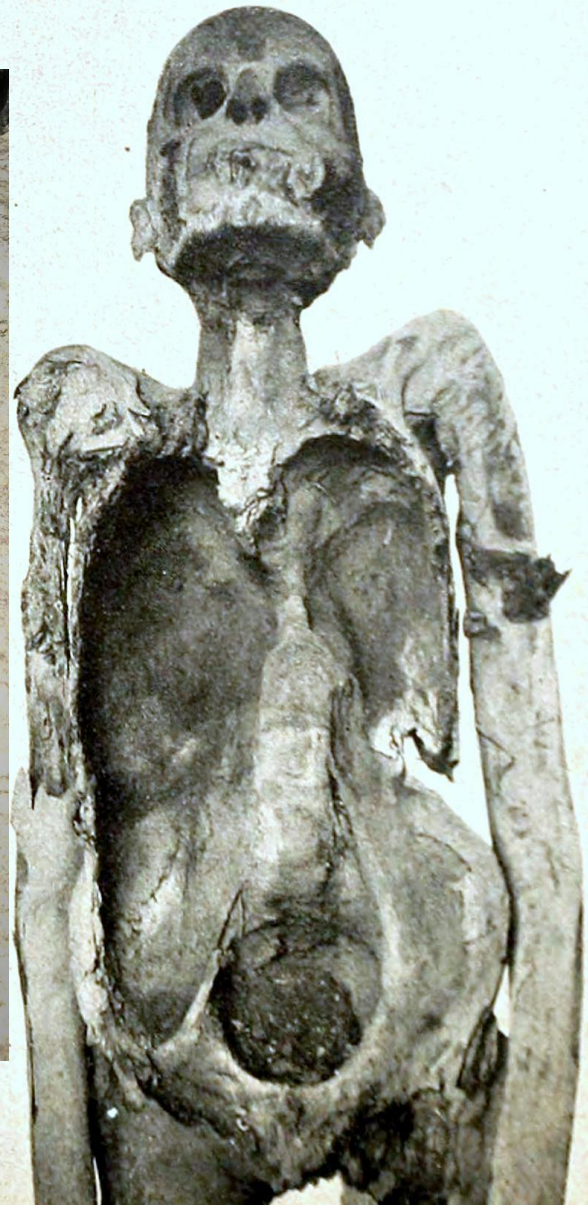
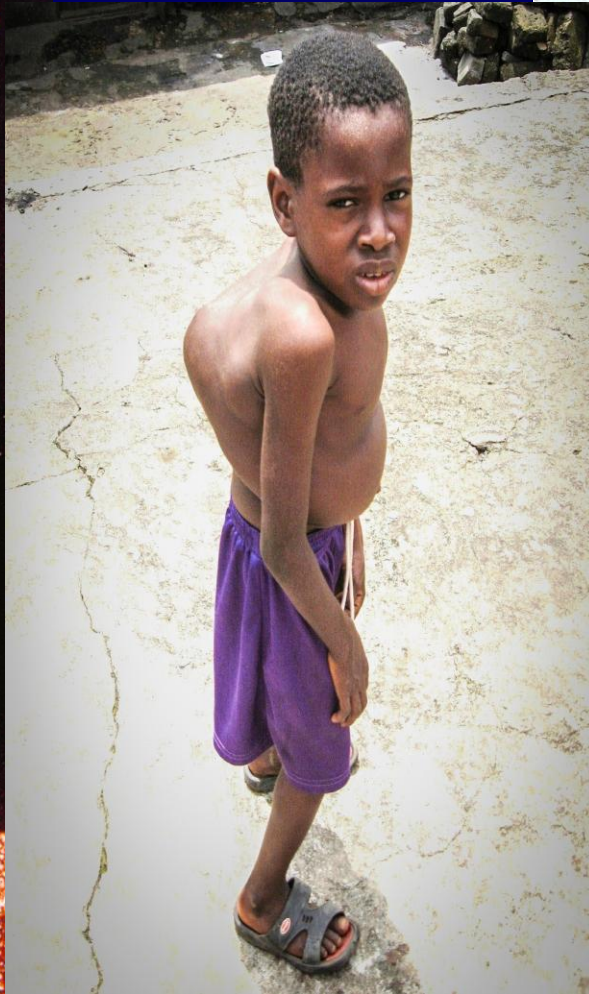
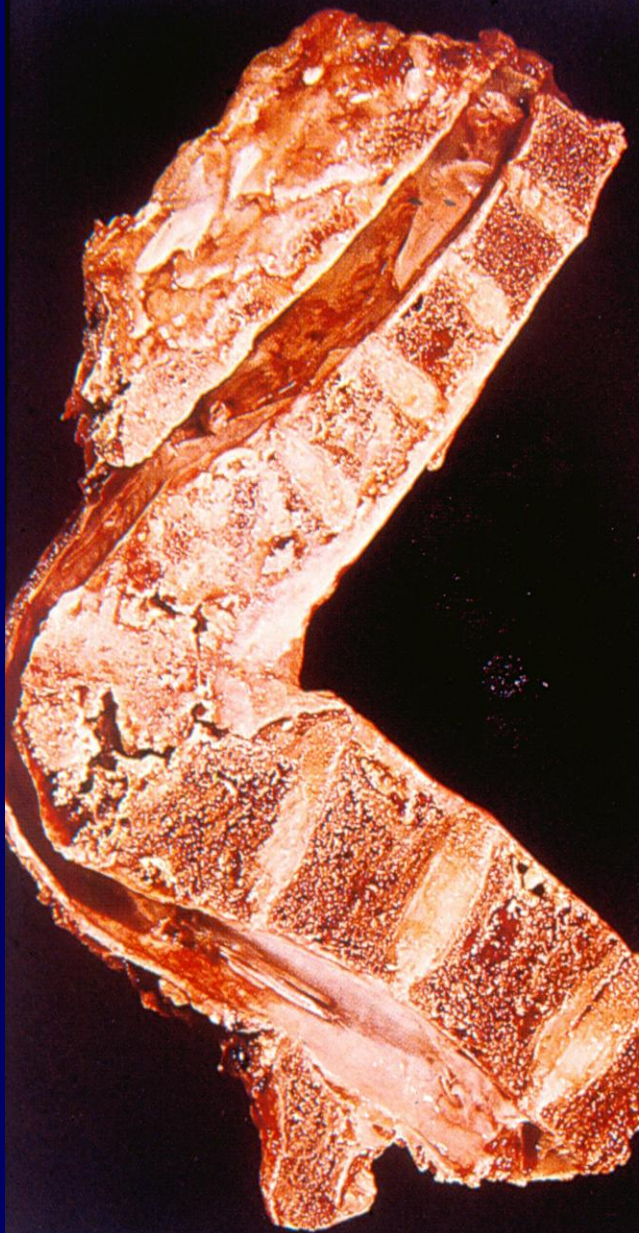
ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΣ



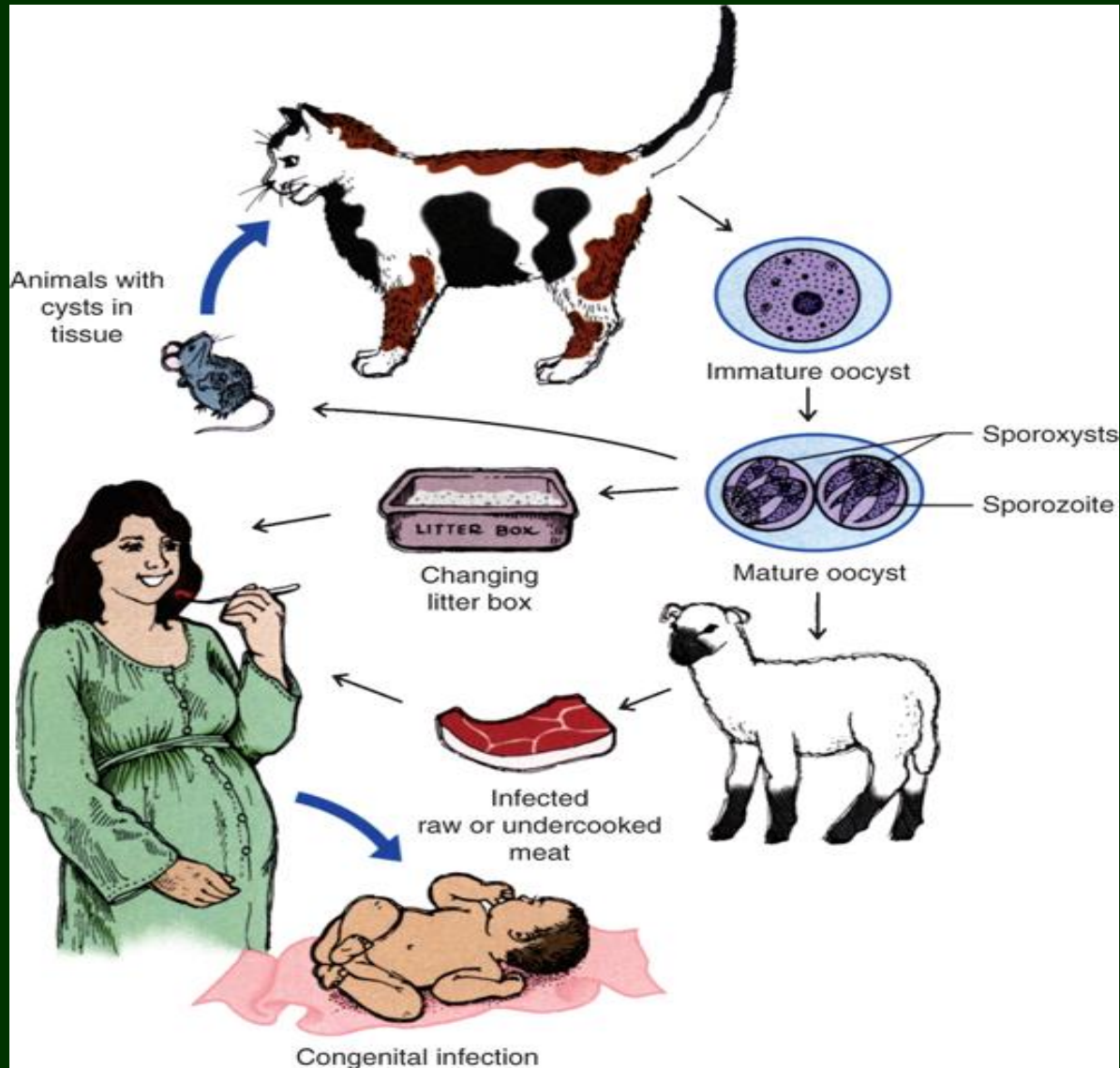
ΦΥΜΑΤΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΣ ΑΜΕΣΣ (ΝΟΣΟΣ ΡΟΤΤ)



ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ: ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

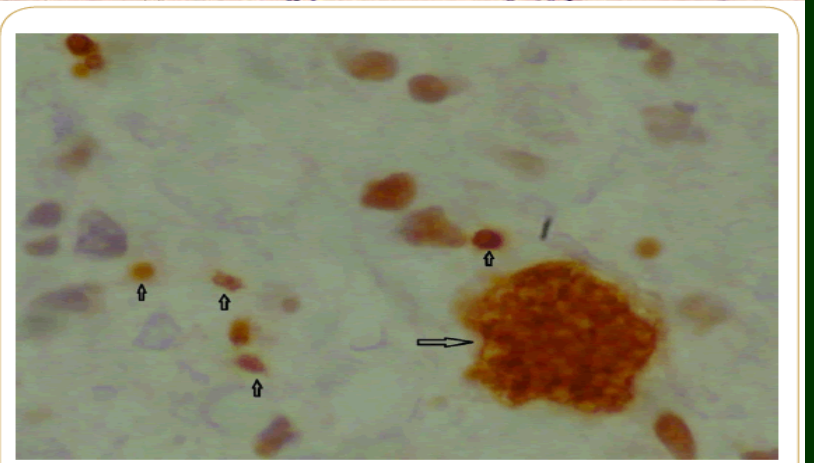
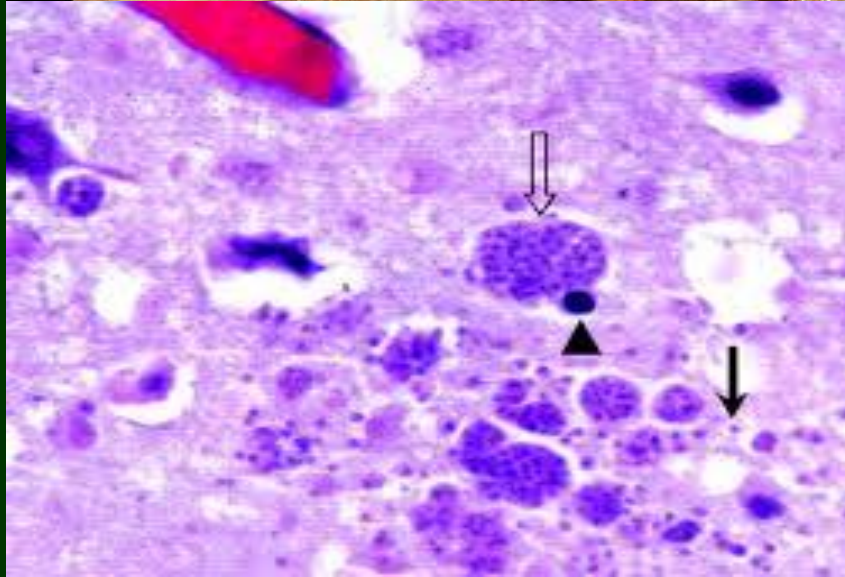
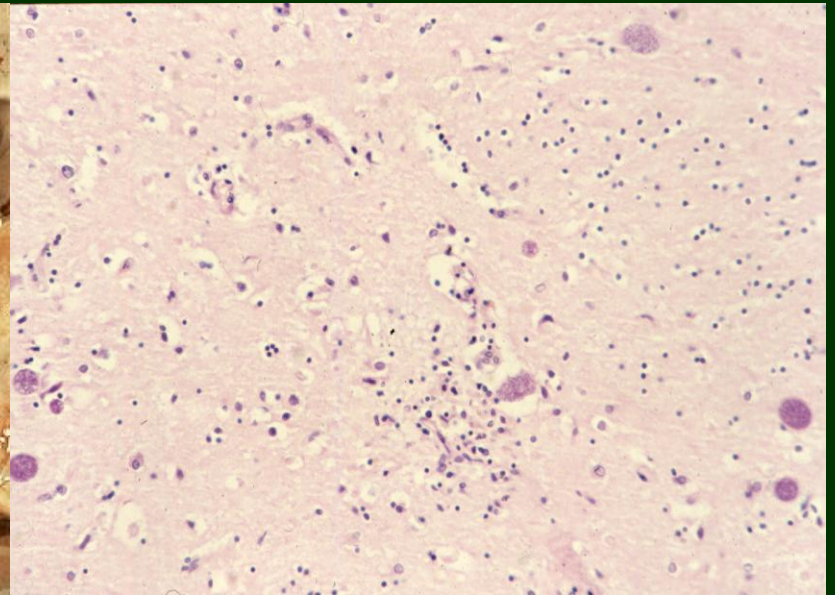
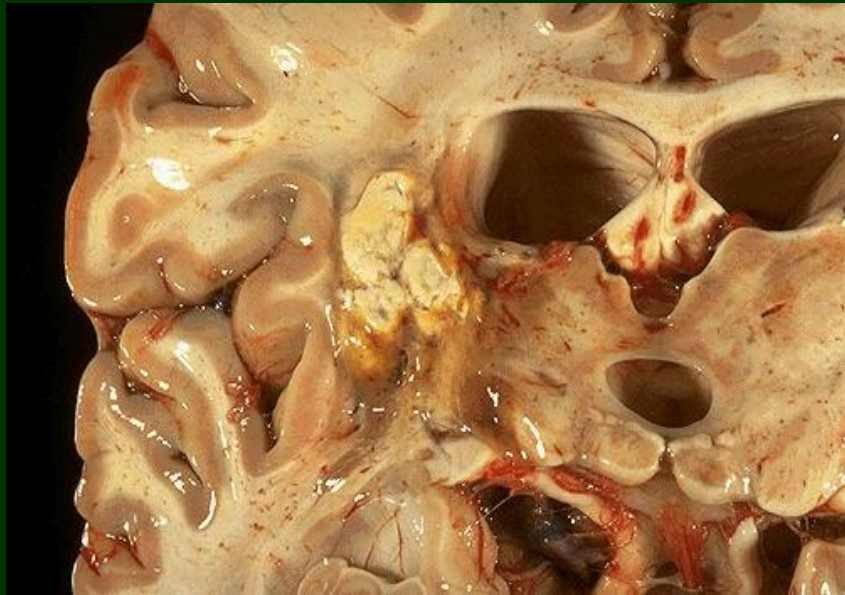
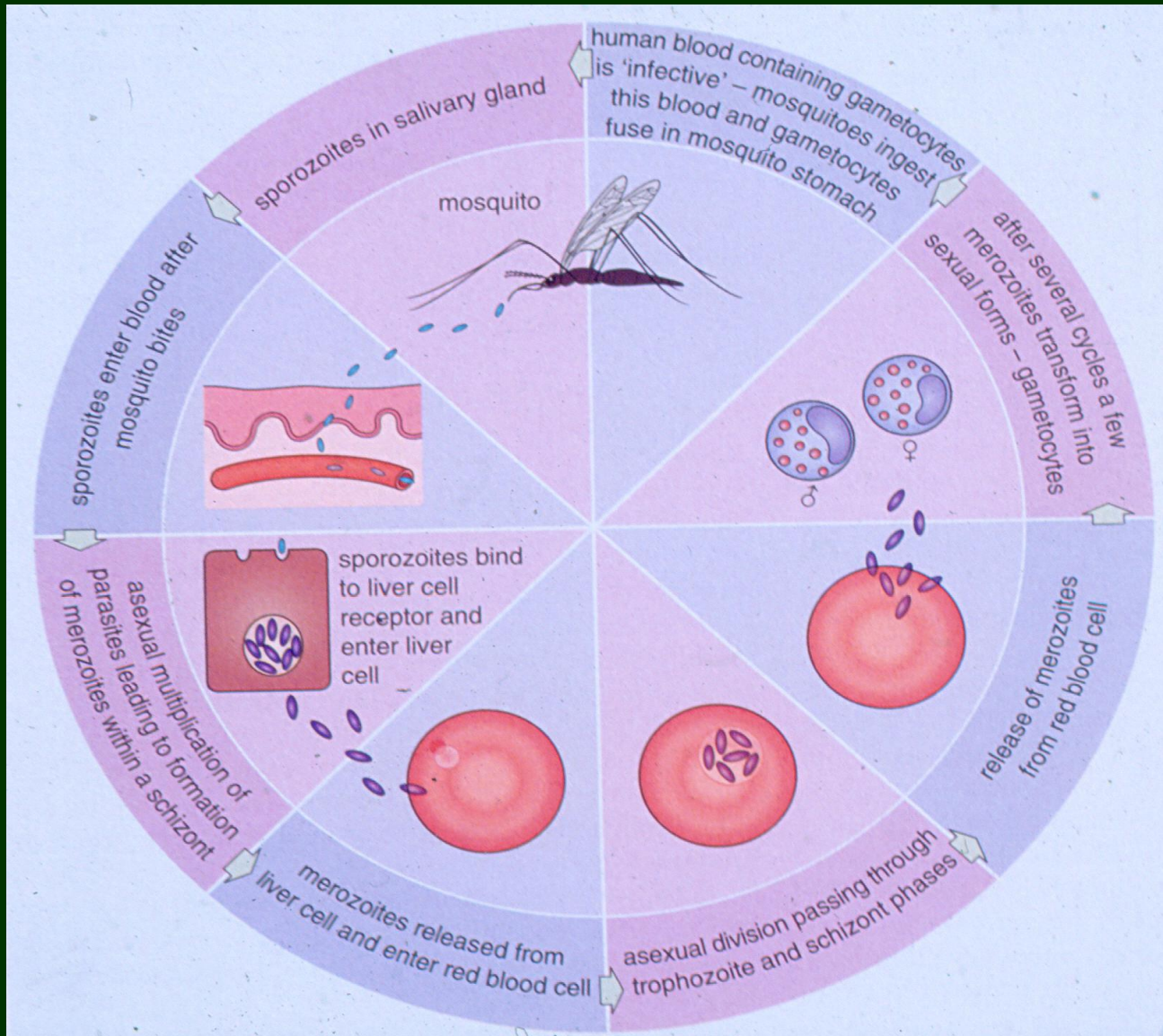
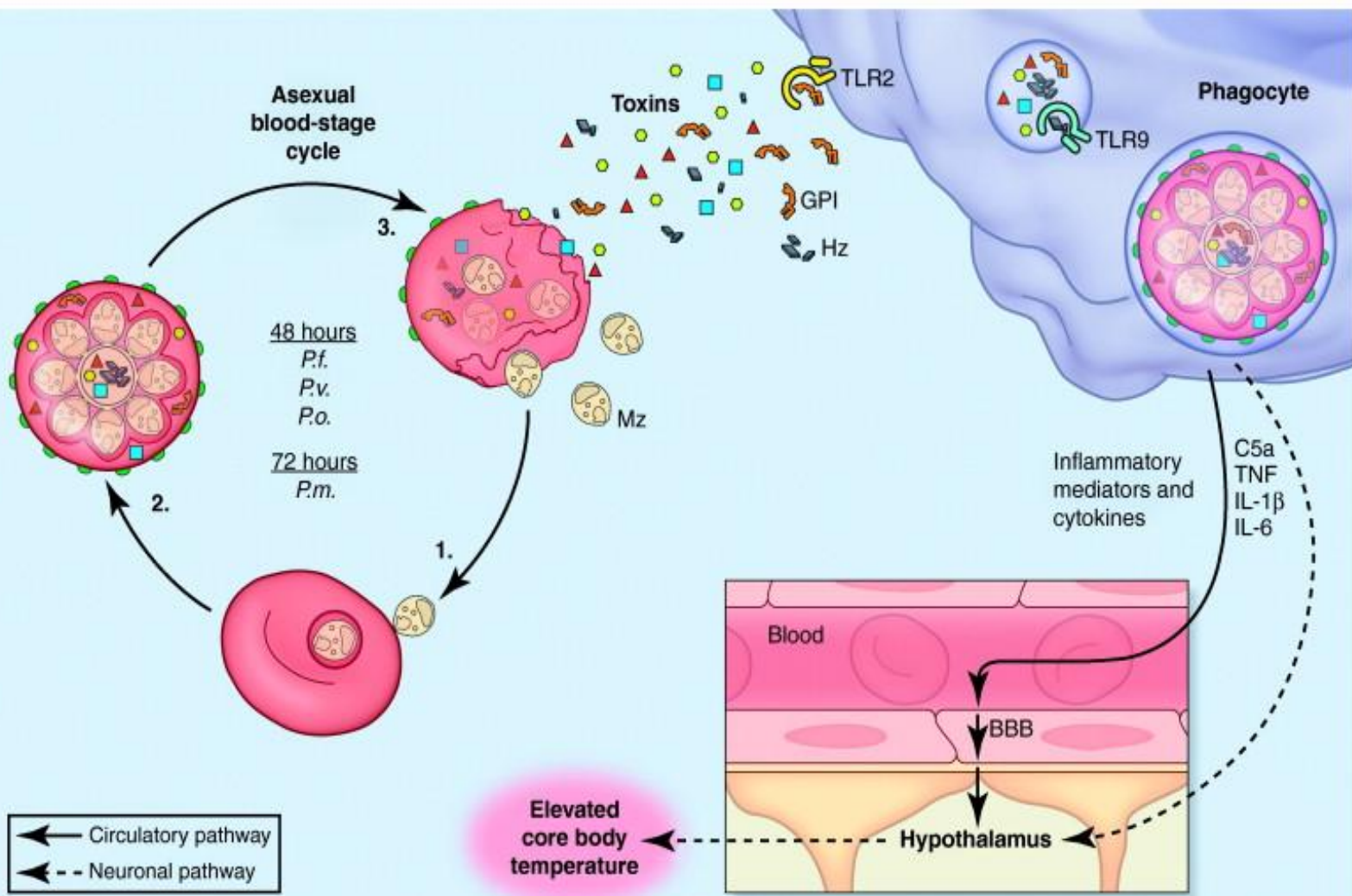


Figure 6 Toxoplasma immunostaining showing many bradyzoites in the cyst (Large Black Arrow) with small tachyzoites in the tissue around it (Small Black Arrows) (400X).

ΕΛΟΝΟΣΙΑ

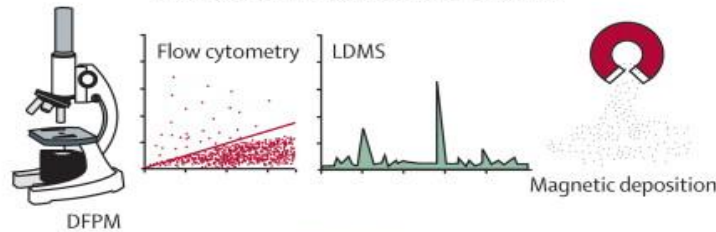


ΕΛΟΝΟΣΙΑ

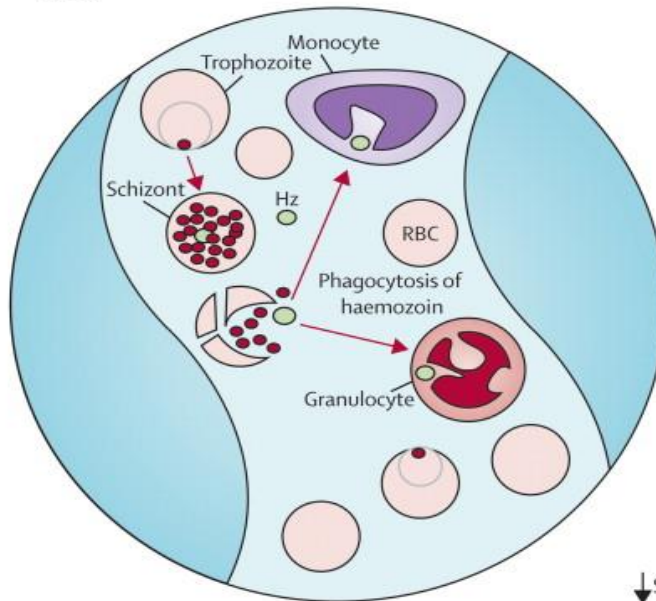
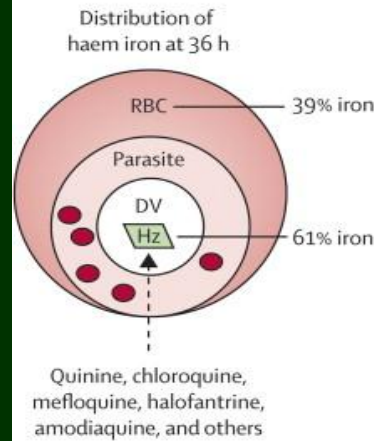


ΕΛΟΝΟΣΙΑ

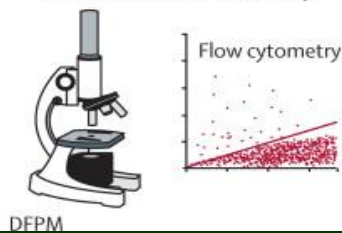
Haemozoin detection to diagnose malaria



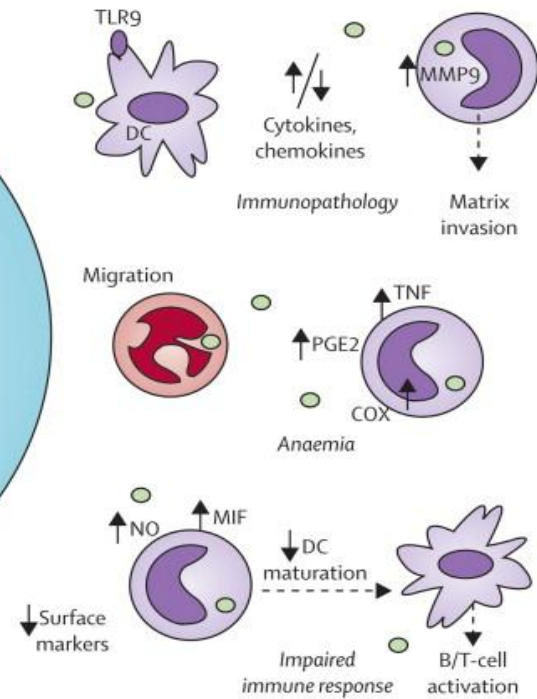
Haemozoin biocrystalisation as drug target



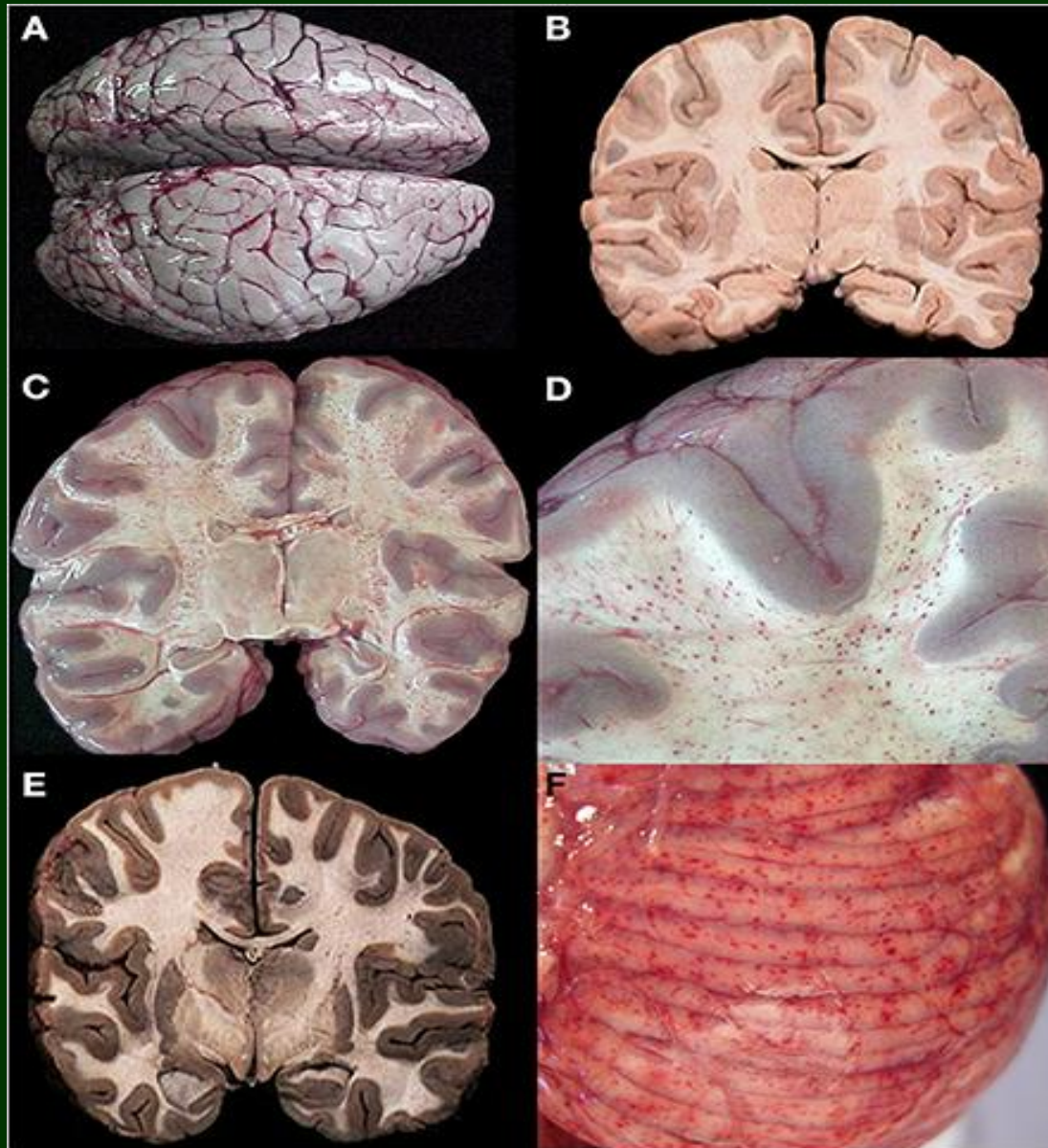
Haemozoin-containing monocytes/granulocytes as marker of disease severity



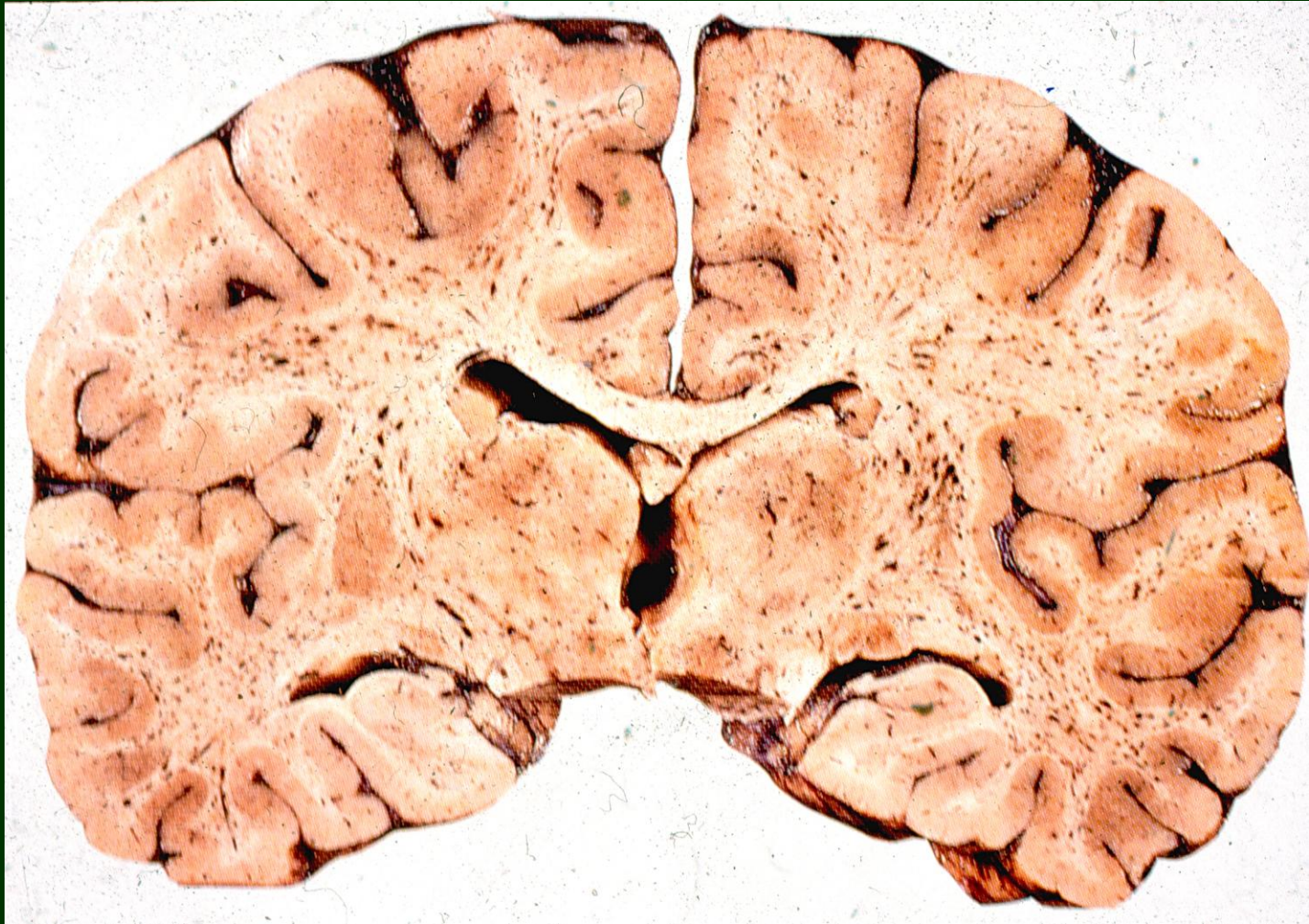
Haemozoin-induced immune modulation



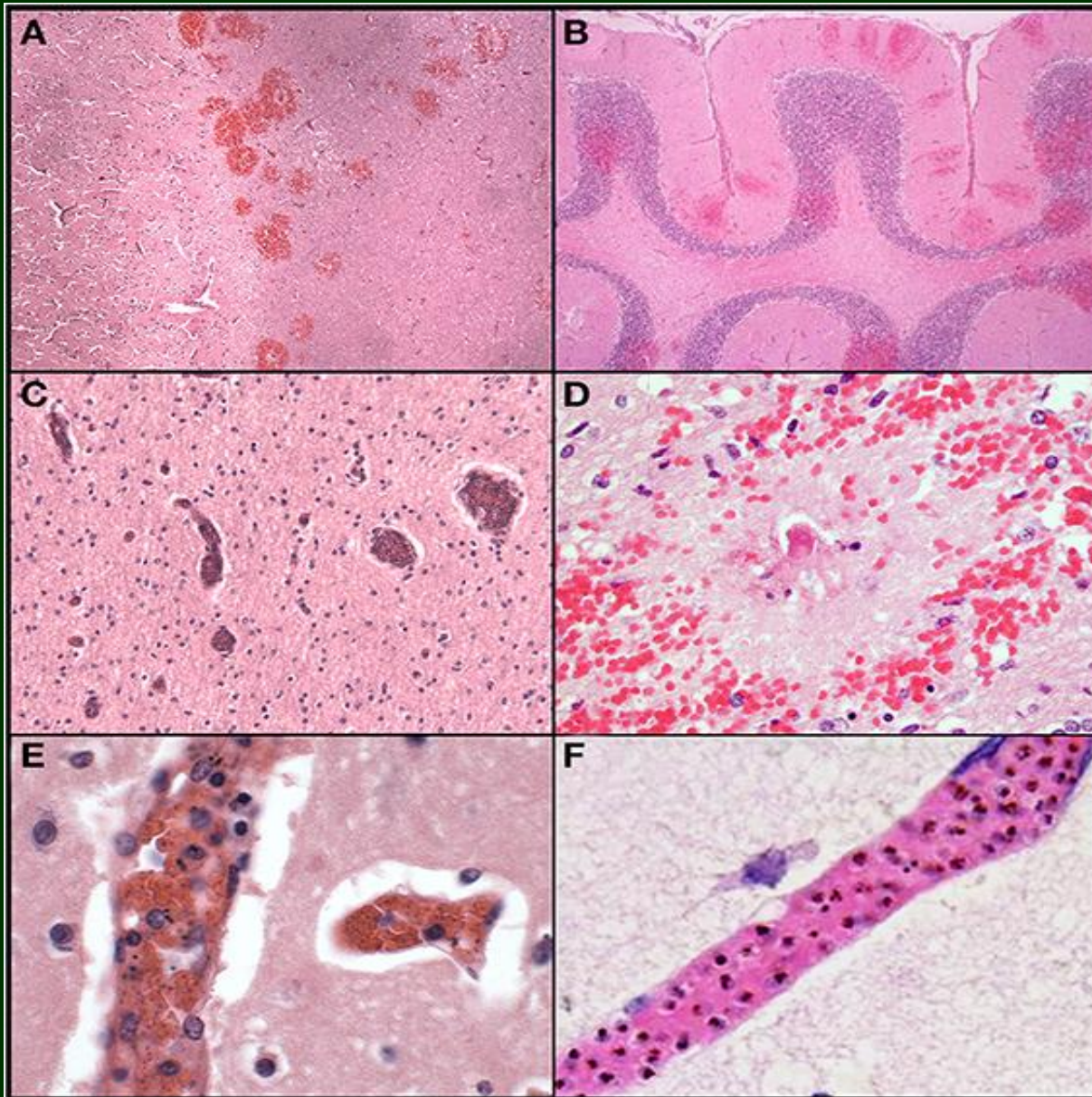
ΕΛΟΝΟΣΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



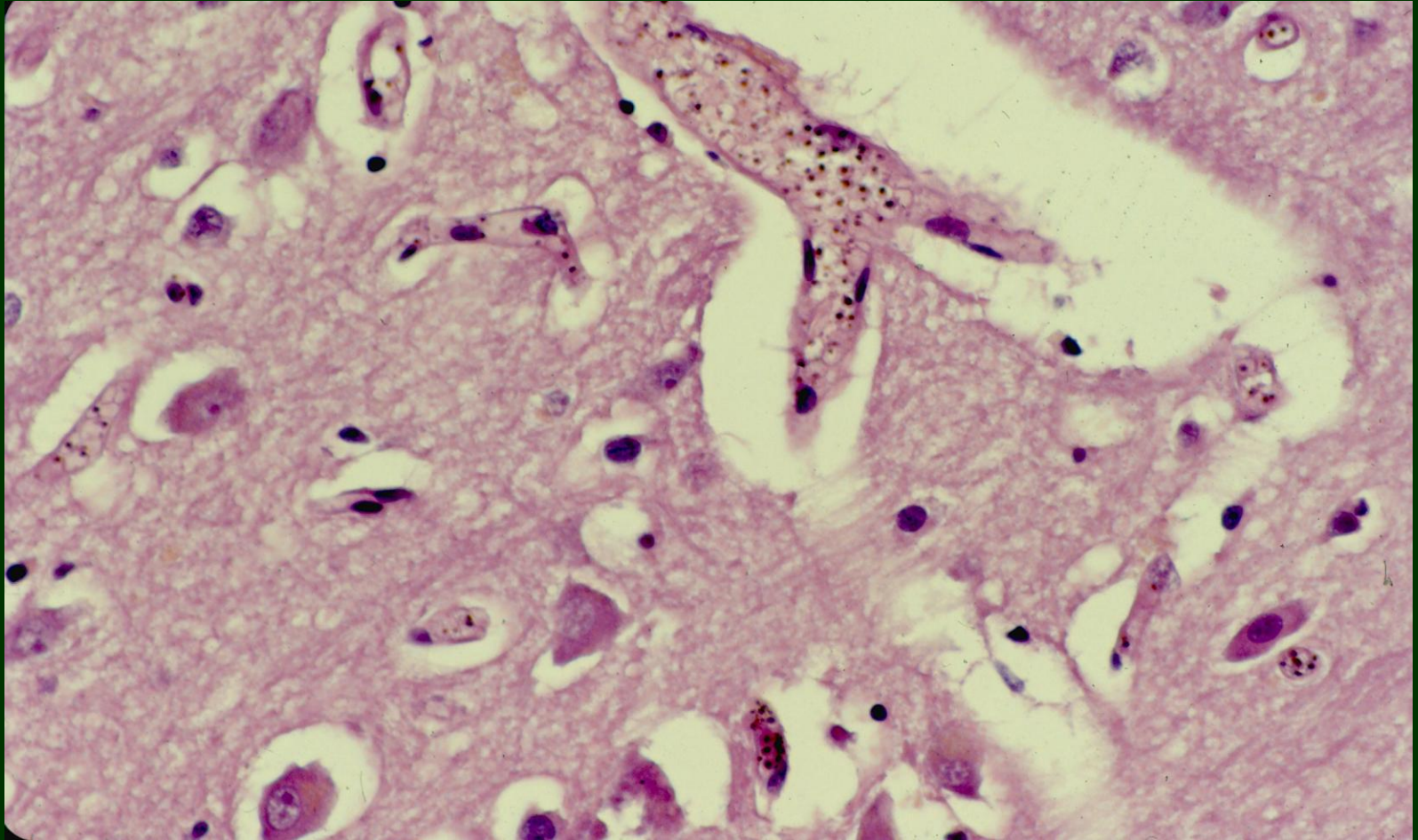
ΕΛΟΝΟΣΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



ΕΛΟΝΟΣΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



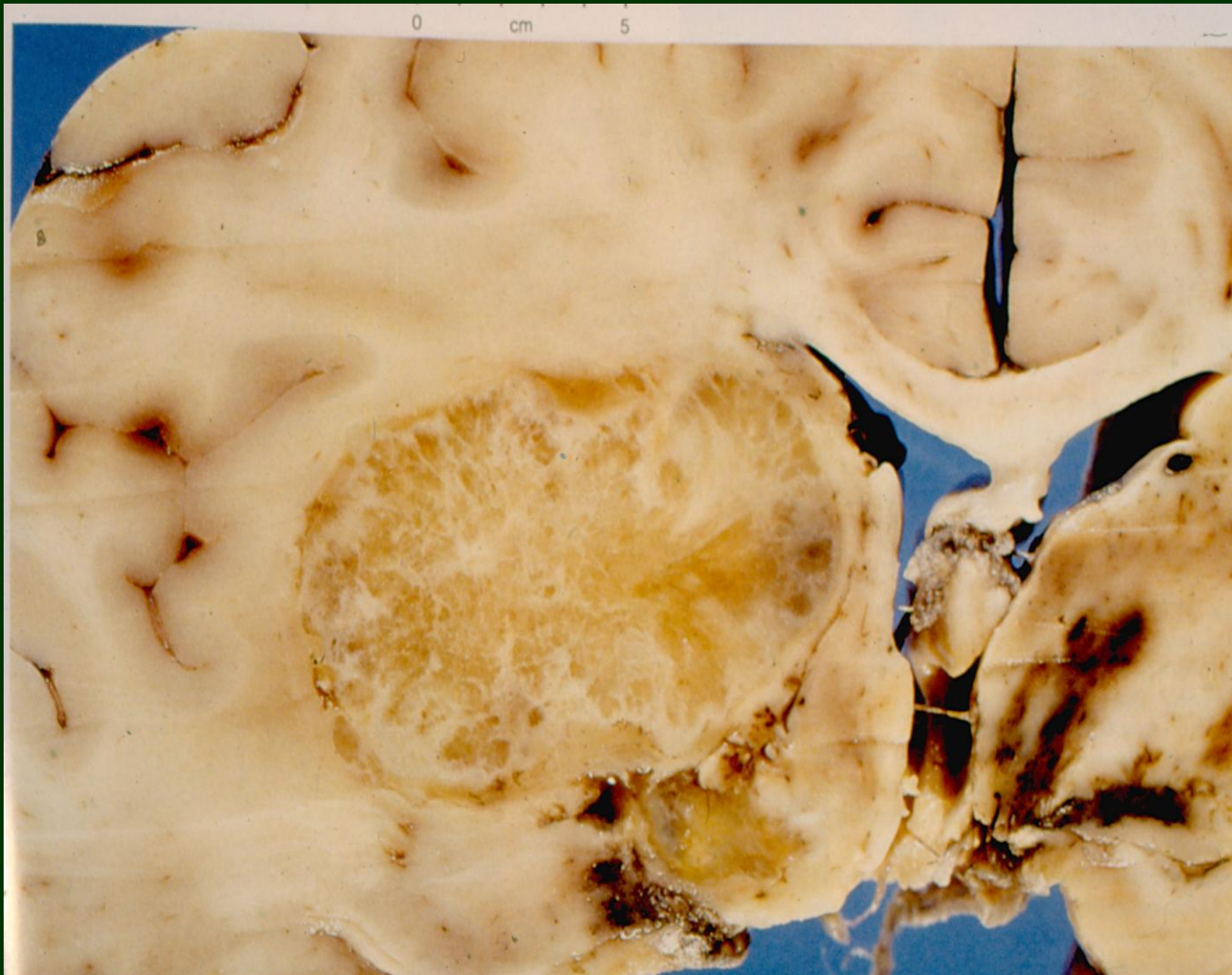
ΕΛΟΝΟΣΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



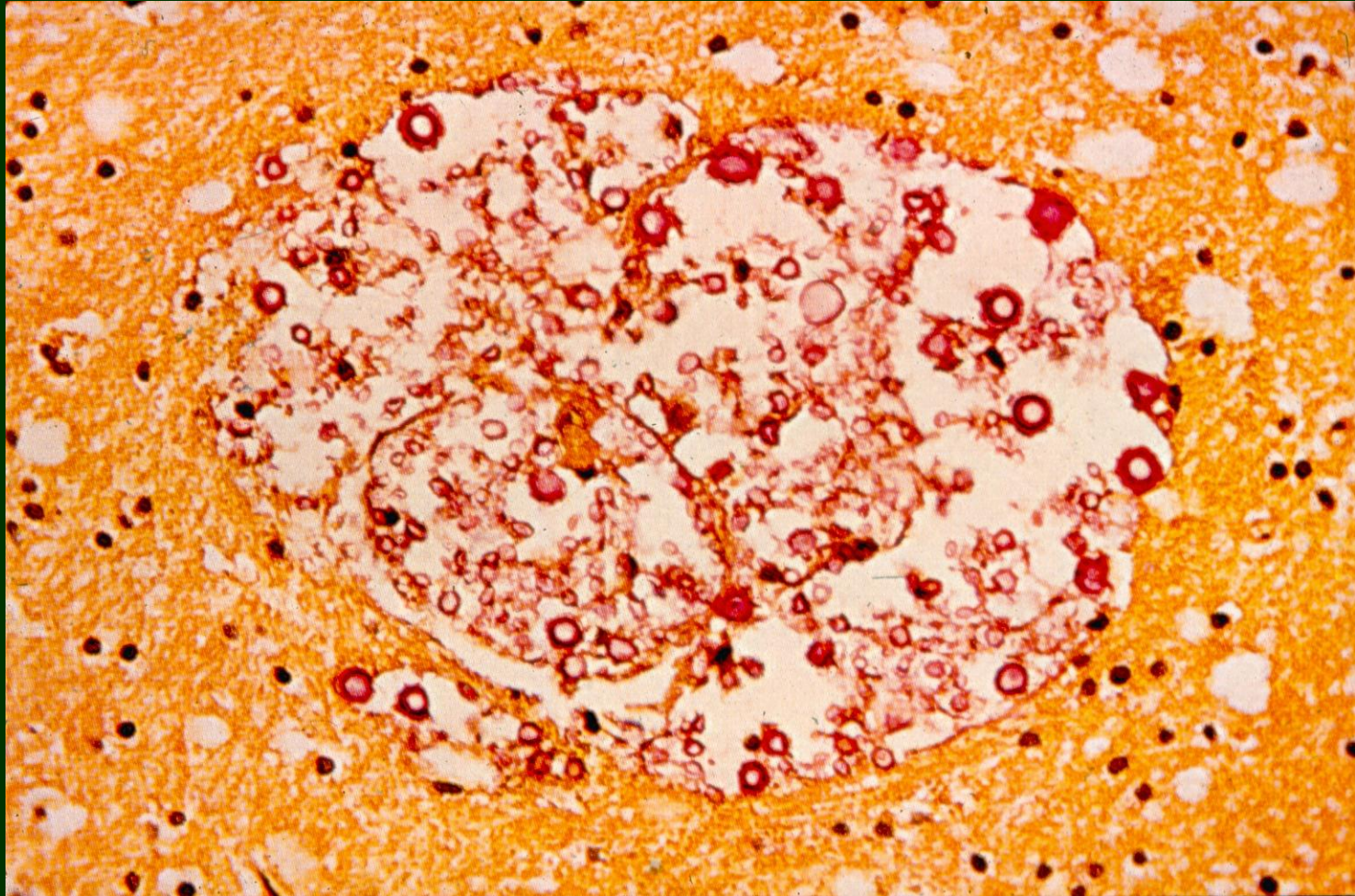
ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΟΣ ΣΤΟ ΕΝΥ



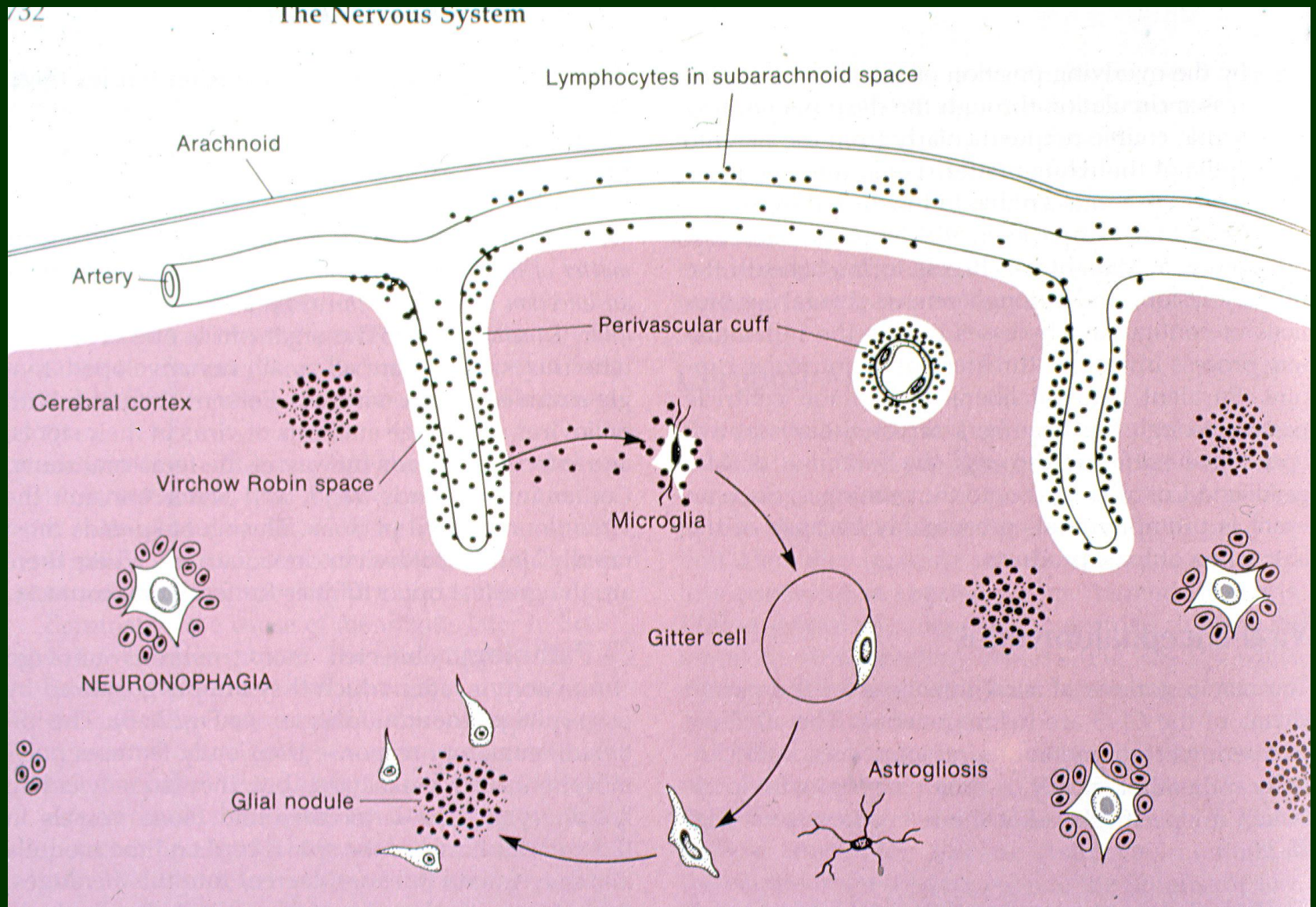
ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



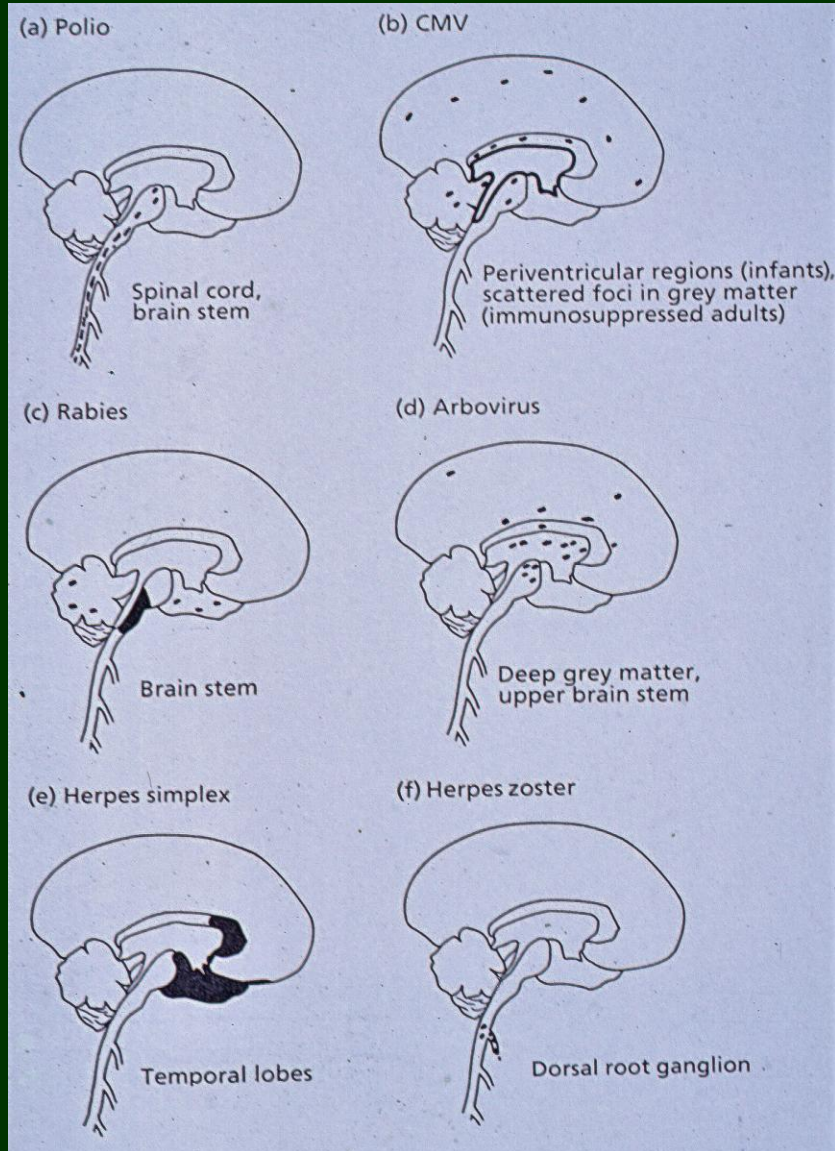
ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



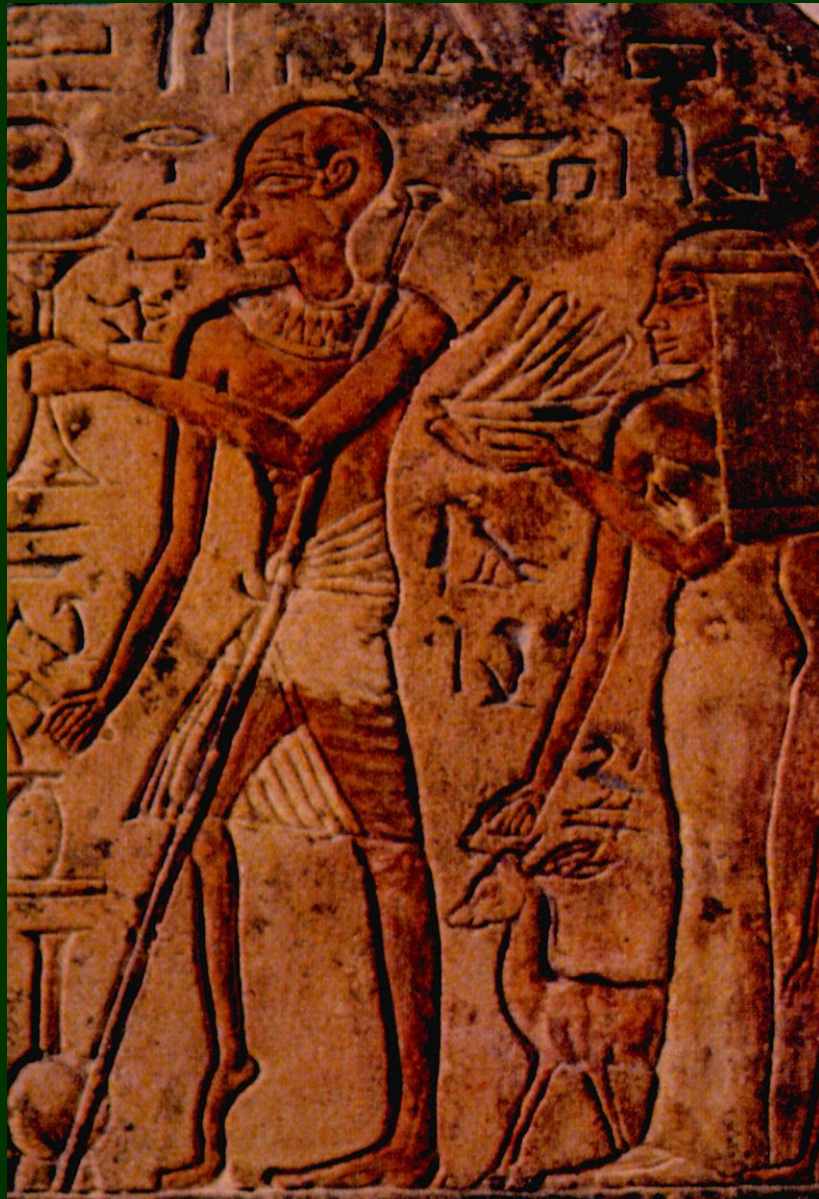
ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ



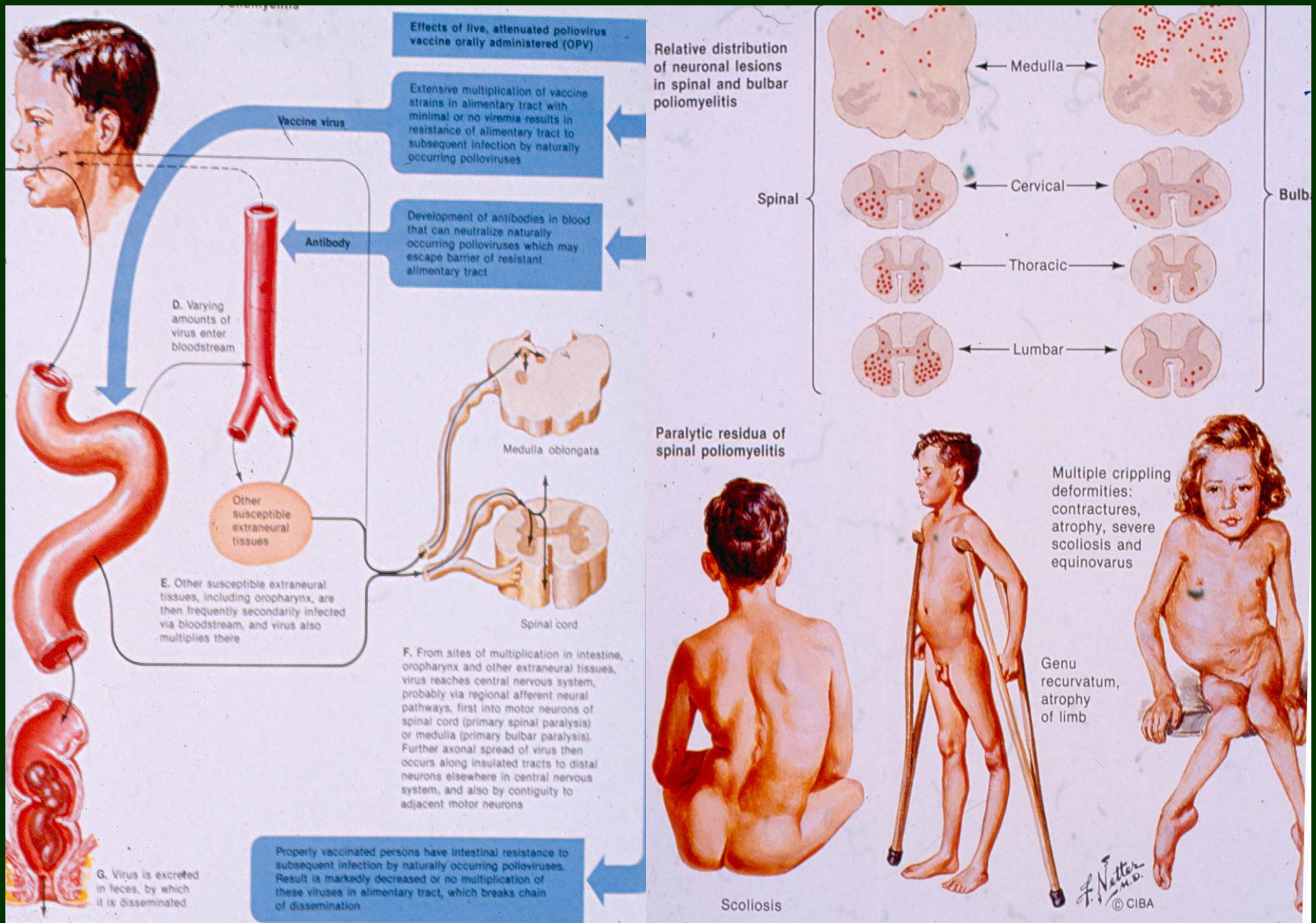
ΠΟΛΙΟΜΥΕΛΙΤΙΣ



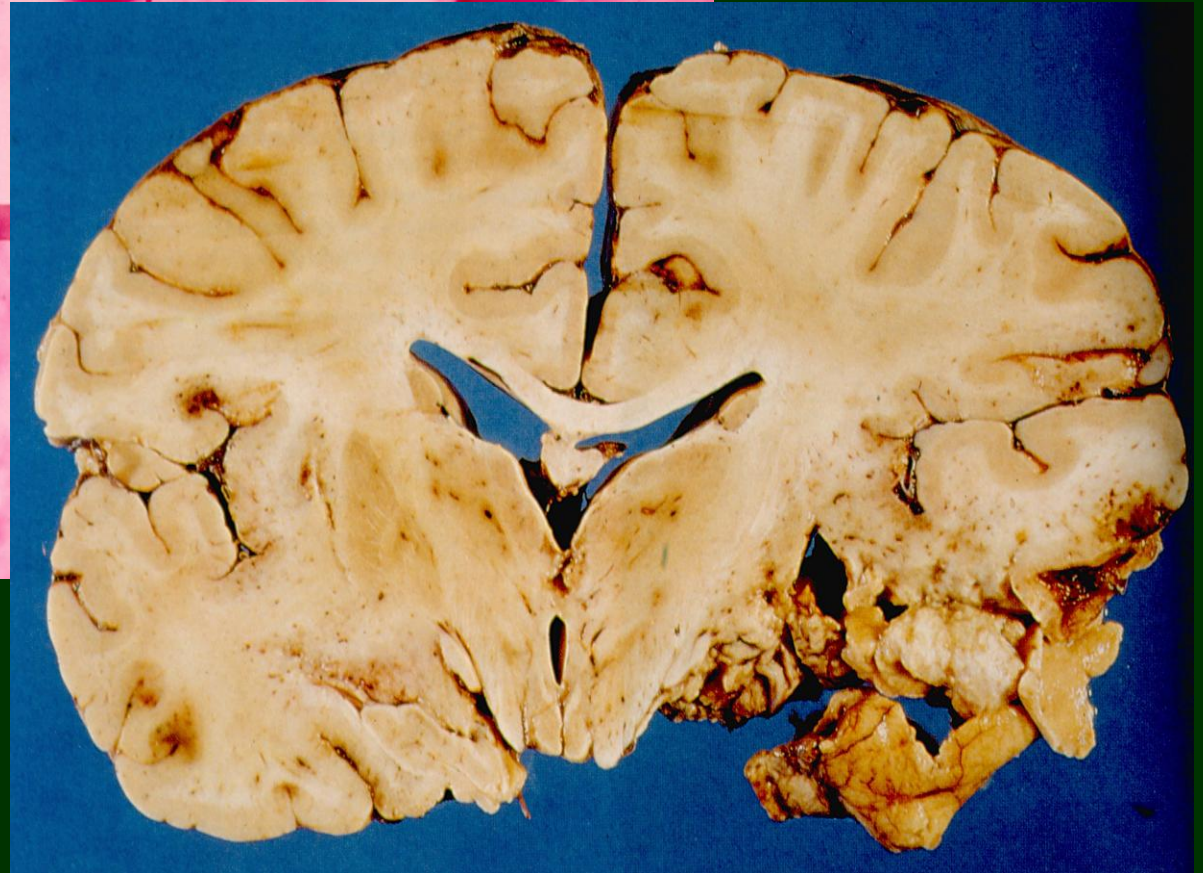
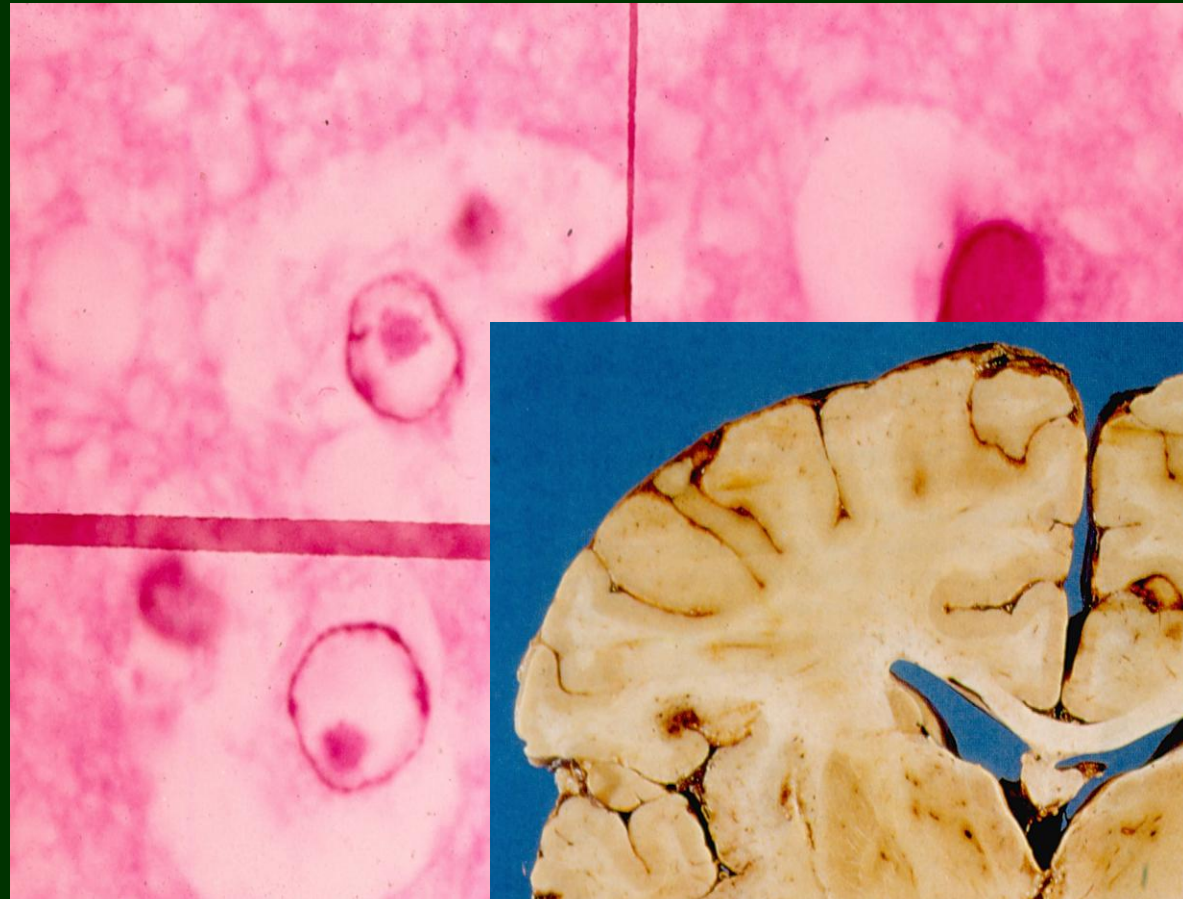
ΠΟΛΙΟΜΥΕΛΙΤΙΣ



POLIOMYELITIS



ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΣ



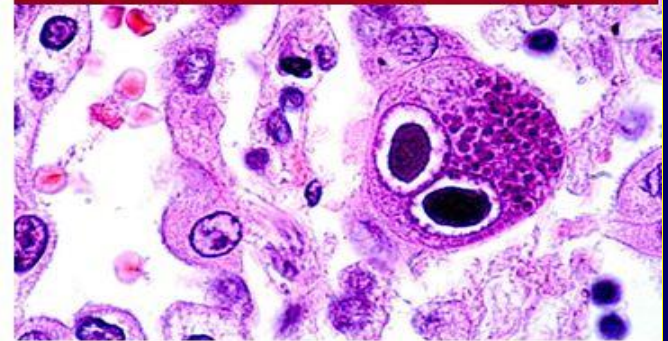
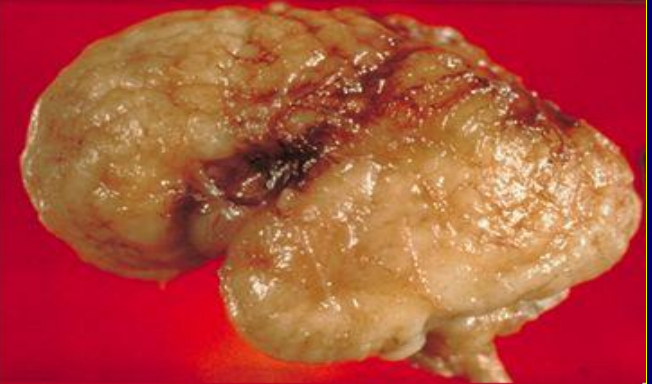
Cytomegalovirus

Fetuses / immunosuppressed

In utero: **periventricular necrosis and calcification, microcephaly**

Morphology :

In immunosuppressed patient -
subacute encephalitis, with **CMV inclusion-bearing cells**



ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ (PML)

Pathogenesis of JC Virus

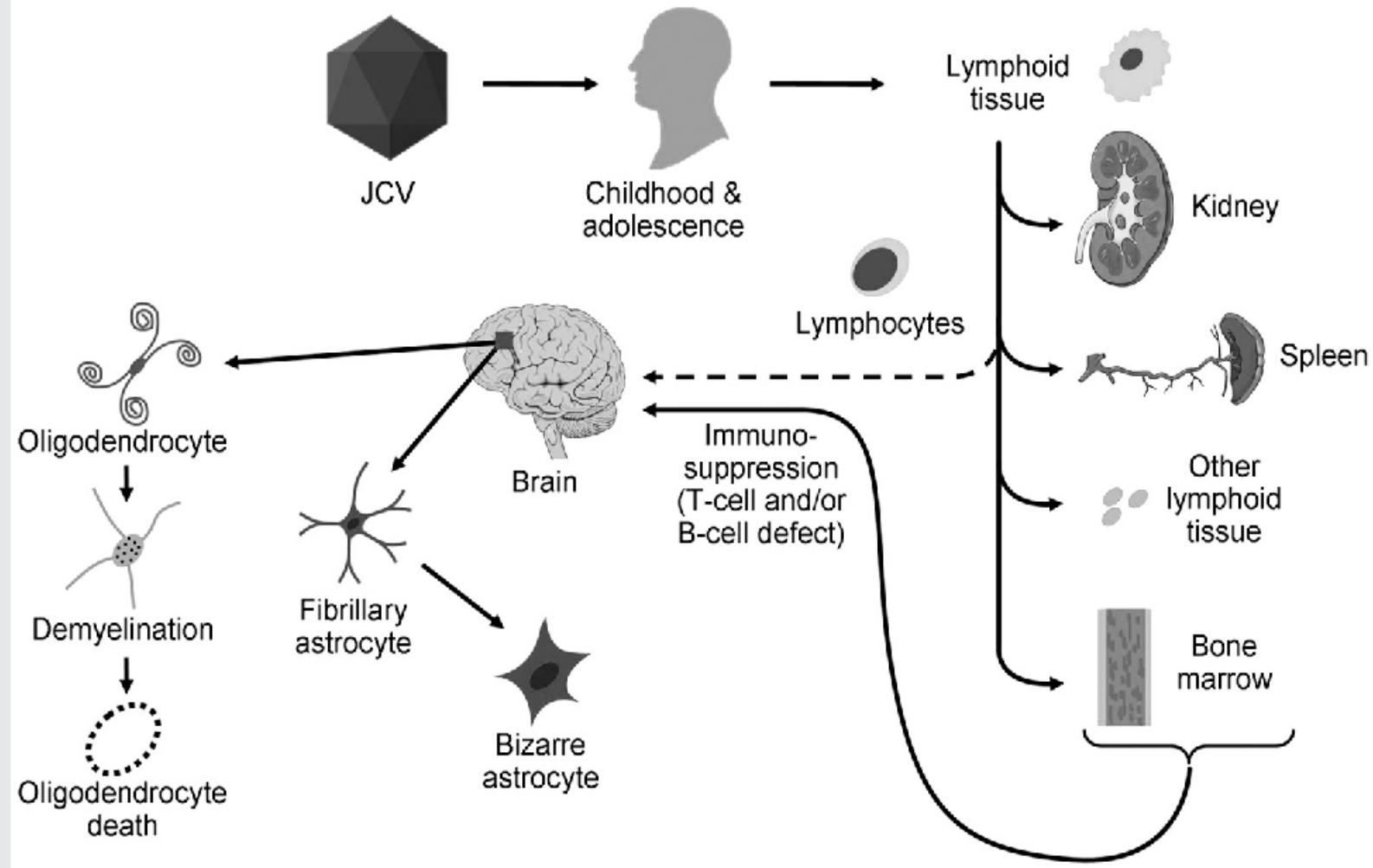
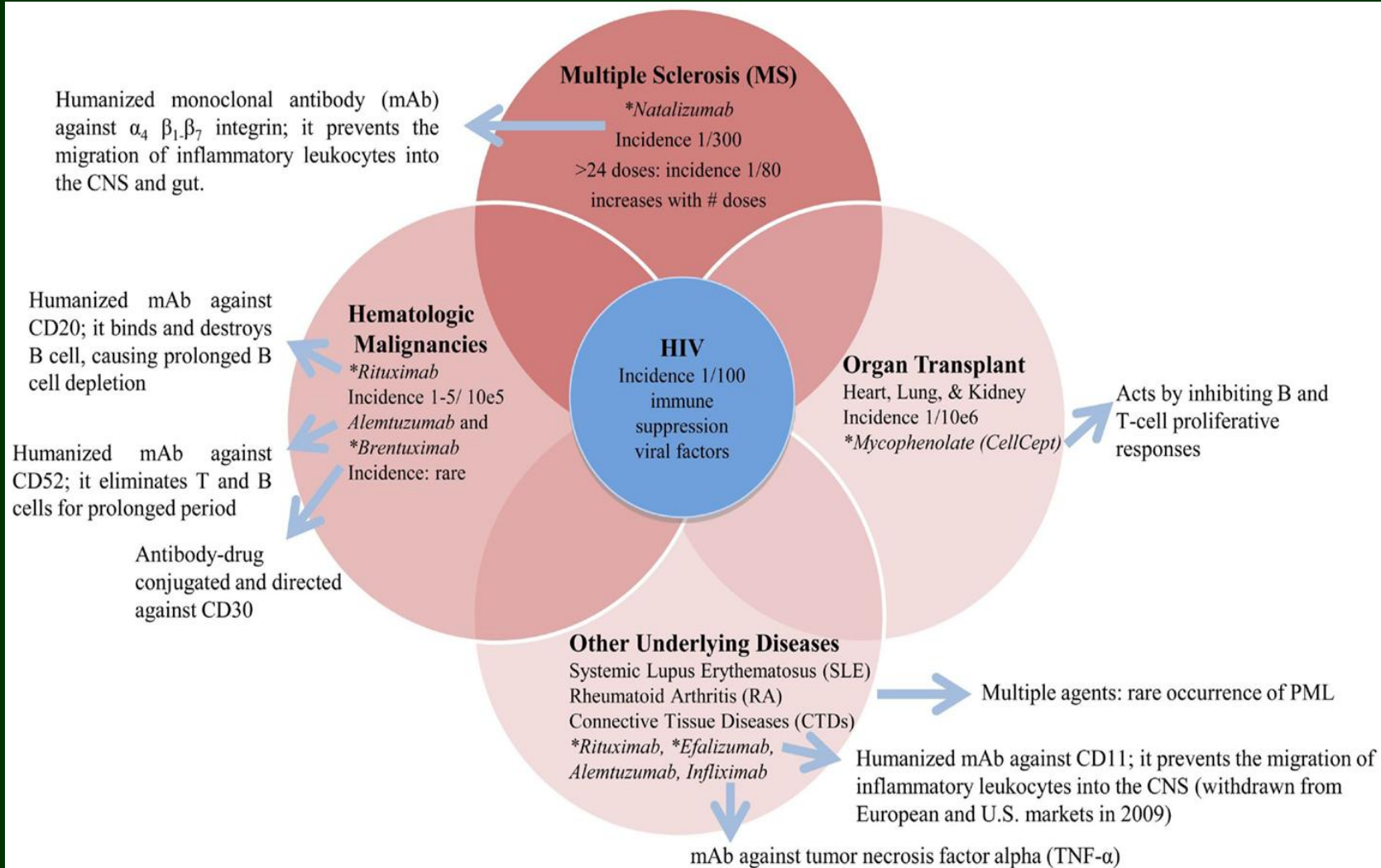
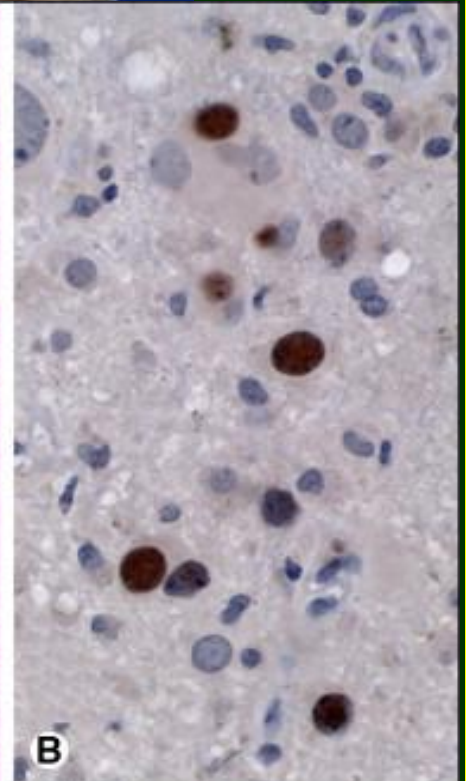
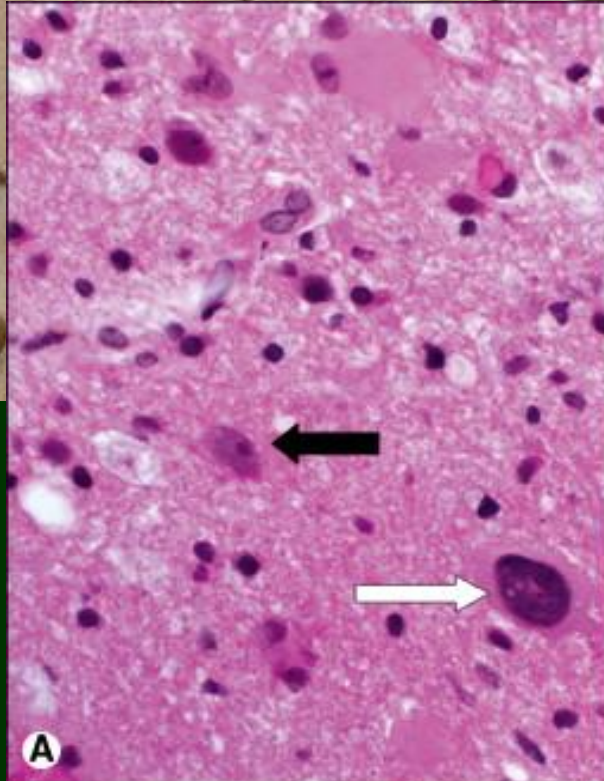
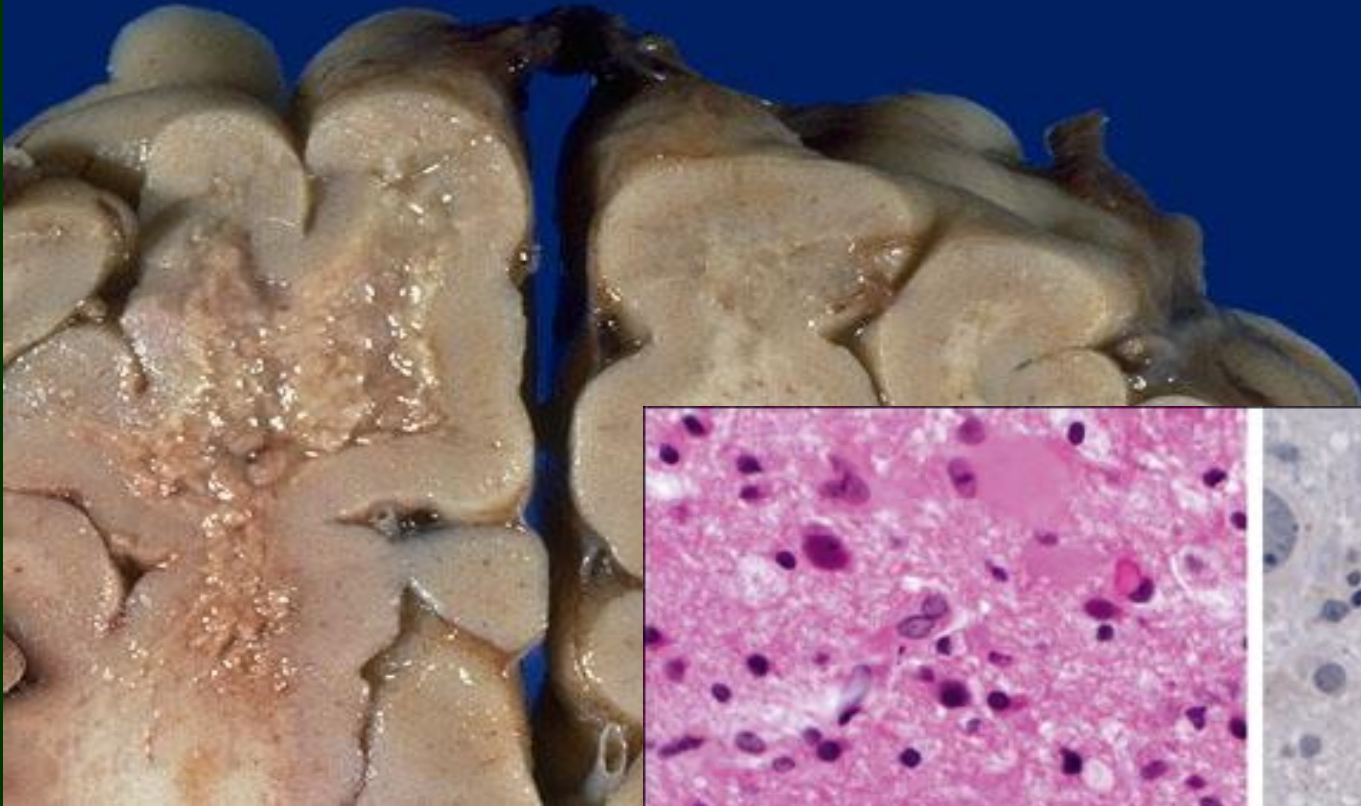


FIGURE 7.1 Pathogenesis of JC virus infection causing progressive multifocal

ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ (PML)



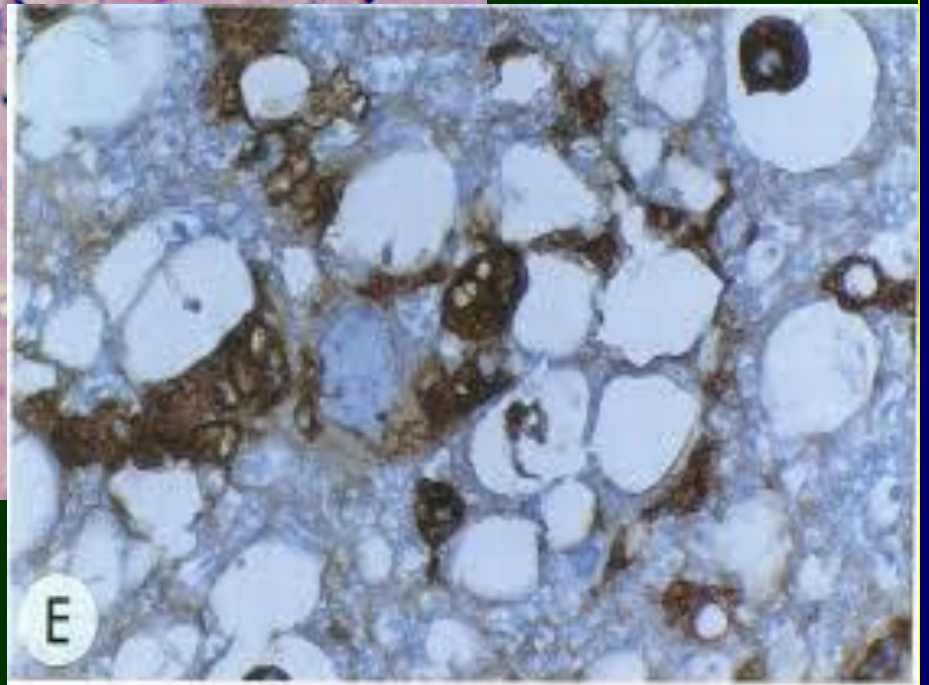
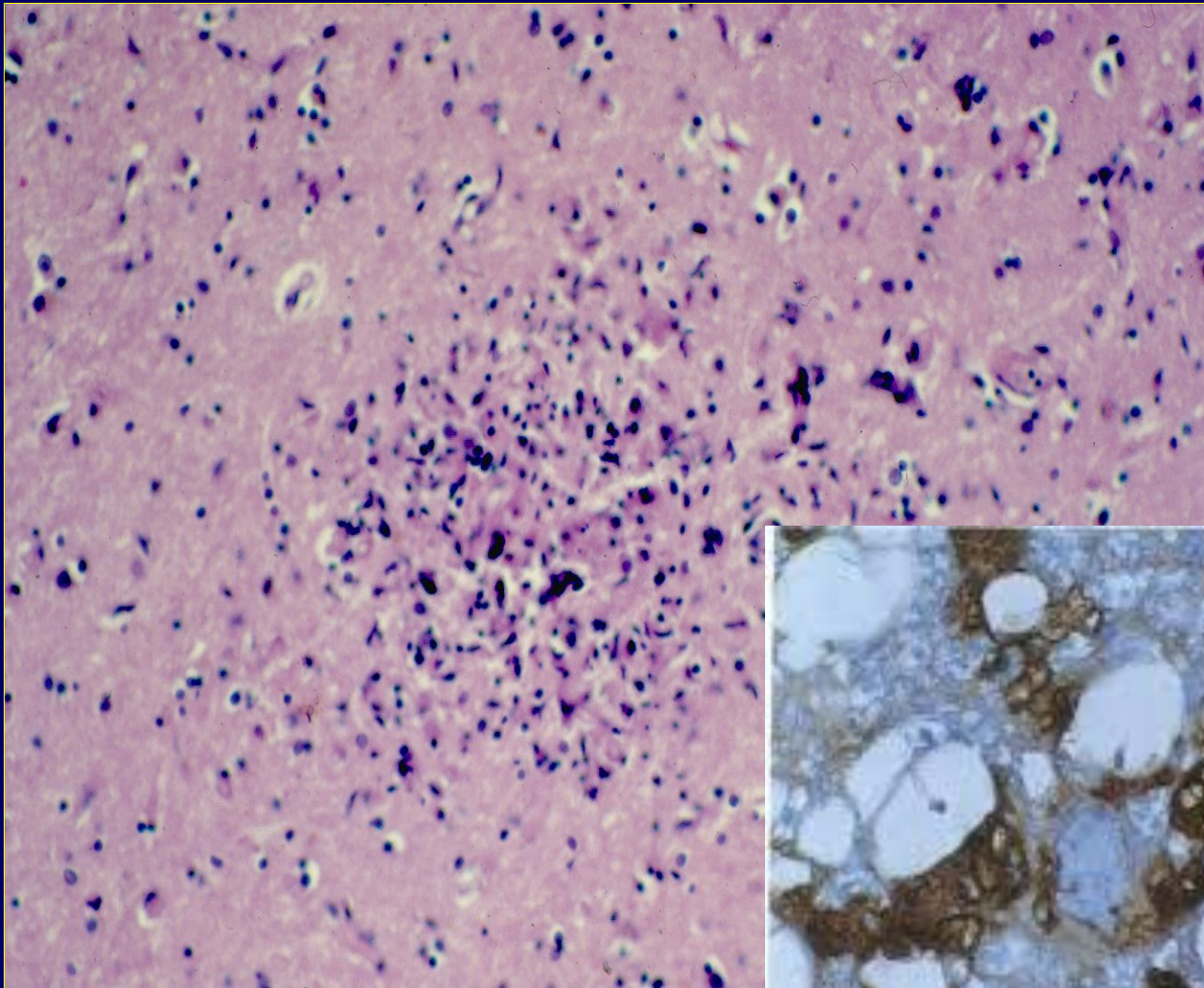
ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ (PML)



ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ Α.I.D.S. ΣΤΟ Κ.Ν.Σ.

- ευκαιριακές λοιμώξεις (άτυπα μυκοβακτηρίδια, τοξόπλασμα, μύκητες)
- νεοπλάσματα (σάρκωμα Kaposi [HHV-8], πρωτοπαθή μη-Hodgkin B λεμφώματα Κ.Ν.Σ. [EBV])
- αλλοιώσεις οφειλόμενες στον HIV (γλοιομεσεγχυματικά οζία και γιγαντοκύτταρα στον εγκέφαλο, κενотоπιώδης μυελοπάθεια)
- φαρμακευτικές αντιδράσεις

A.I.D.S.



ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- αυτοτελής ομάδα νοσημάτων ΚΝΣ
- προσβολή κυρίως νευρώνων με άλλοτε άλλη εντόπιση, συμμετρική και αμφοτερόπλευρη
- ενίοτε οικογενή ή κληρονομικά
- μερικώς γνωστής αιτιοπαθογενείας
- όχι λοιμώδους, αγγειακής, ανοσιακής, τοξικής ή μεταβολικής παθογενείας
- ετερογενής ομάδα, ορισμένα τέως μέλη της οποίας κατατάσσονται πλέον σε άλλες ομάδες λόγω διευκρινίσεως της αιτιοπαθογενείας αυτών (λ.χ. νόσος Creutzfeldt – Jakob)

ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- *διάχυτα* (νόσος Alzheimer)
- *πολυσυστηματικά / πολυεστιακά* (ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική ατροφία: παρεγκεφαλίδα, γέφυρα, πυρήνας κάτω ελαίας)
- *συστηματικά* (πλαγία μυατροφική σκλήρυνση: κινητικοί νευρώνες εγκεφαλικού φλοιού και προσθίων κεράτων νωτιαίου μυελού)

ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- *παθήσεις των πρωτεΐνης*: ανώμαλη φωσφορυλίωση και ενδοκυττάριος άθροιση των πρωτεΐνης μικροσωληνίσκων (χρωμόσωμα 17): νόσος Alzheimer, νόσος Pick.
- *παθήσεις α-συνουκλεΐνης*: ενδοκυττάριος άθροιση α-συνουκλεΐνης (προσυναπτική, διανευρωνική επικοινωνία, 4q21.2-22): νόσος Parkinson, άνοια με παρουσία σωματίων Lewy, πολυσυστηματική ατροφία.
- *παθήσεις με επανάληψη τρινουκλεοτιδίων*: χορεία Huntington, αταξία Friedreich.

ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

- Alois Alzheimer (1864 - 1915)
- *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.* Allgemeine Zentralblatt für Psychiatrie 1907; 64: 146-148 (Augusta D., 51 ετών)
- $\approx 10\% > 65$ ετών, $\approx 30\% > 80$ ετών
- συχνότερο υπόστρωμα ανοΐας ($\approx 70\%$) (άνοια αγγειακής αιτιολογίας: $\approx 20\%$, άνοια με σωματία Lewy: $< 10\%$)
- 4^ο συχνότερο αίτιο θανάτου στις Η.Π.Α. (δεκαετία του '70)
- Rita Hayworth, Annie Girardot, Ronald Reagan, Juliana of Netherlands, ...

ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

- προϊούσα έκπτωση εγκεφαλικών λειτουργιών (ιδίως μνήμη, γνωστικές λειτουργίες), ενίοτε εκδήλωση με κατάθλιψη
- συνήθως ≥ 50 ετών (άτομα με σύνδρομο Down: 100% σε άτομα ≥ 30 ετών, κληρονομικές μορφές: σε νεώτερη ηλικία)
- *πιθανή* (κλινική συμπτωματολογία), *βεβαία* (ανεύρεση ιστολογικών αλλοιώσεων σε βιοψία ή νεκροτομή)
- αίτια θανάτου: βρογχοπνευμονία, πνευμονική εμβολή, εγκεφαλικές αιμορραγίες



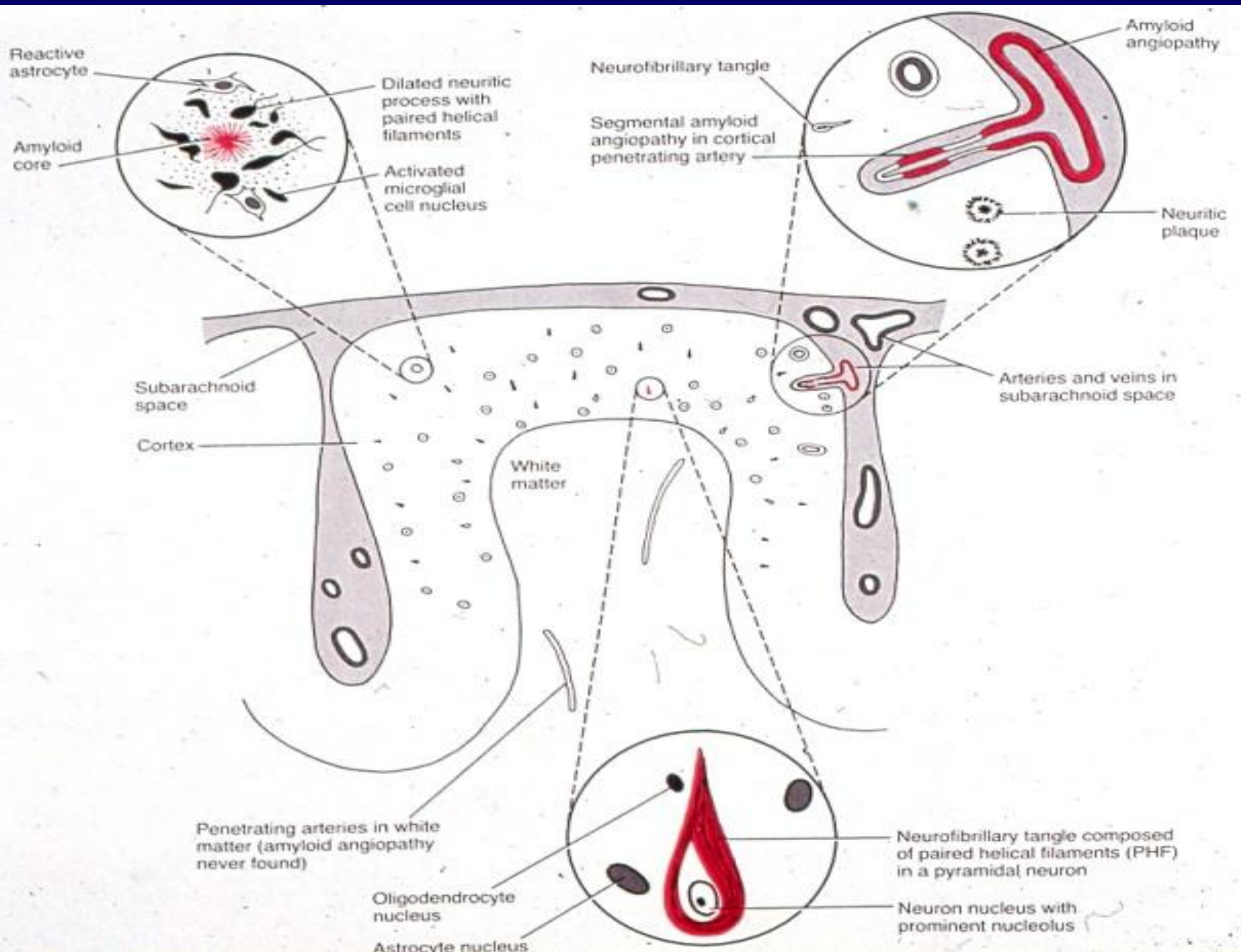
ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

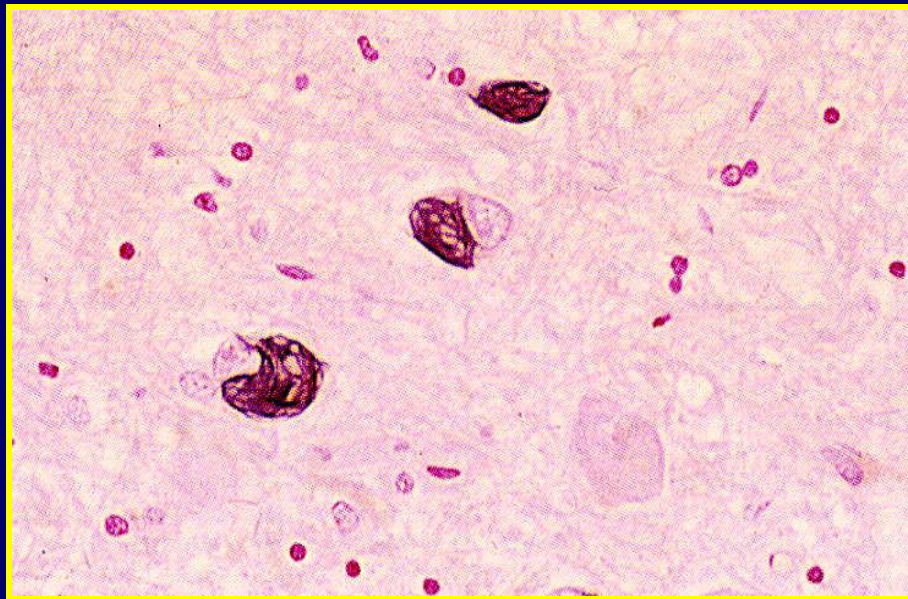
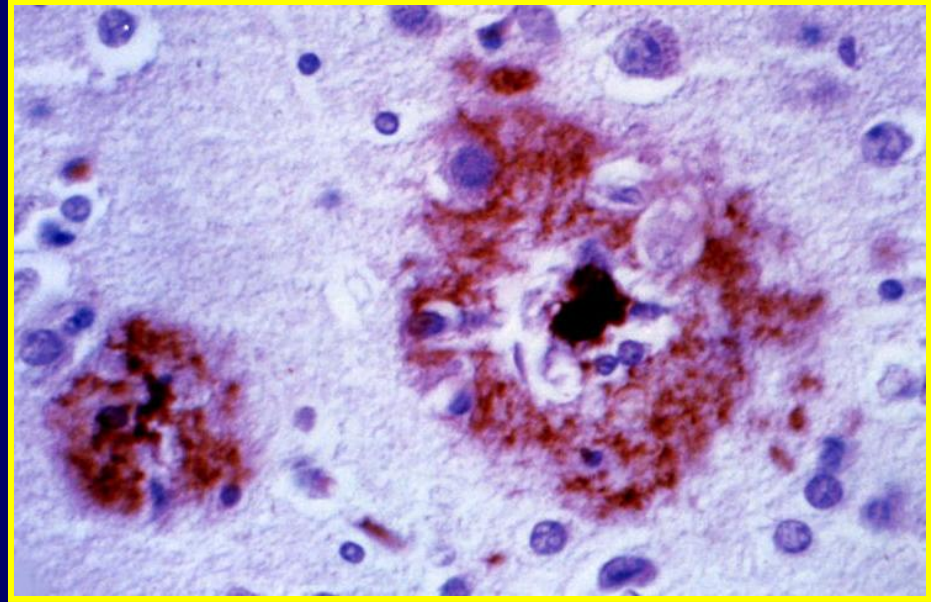
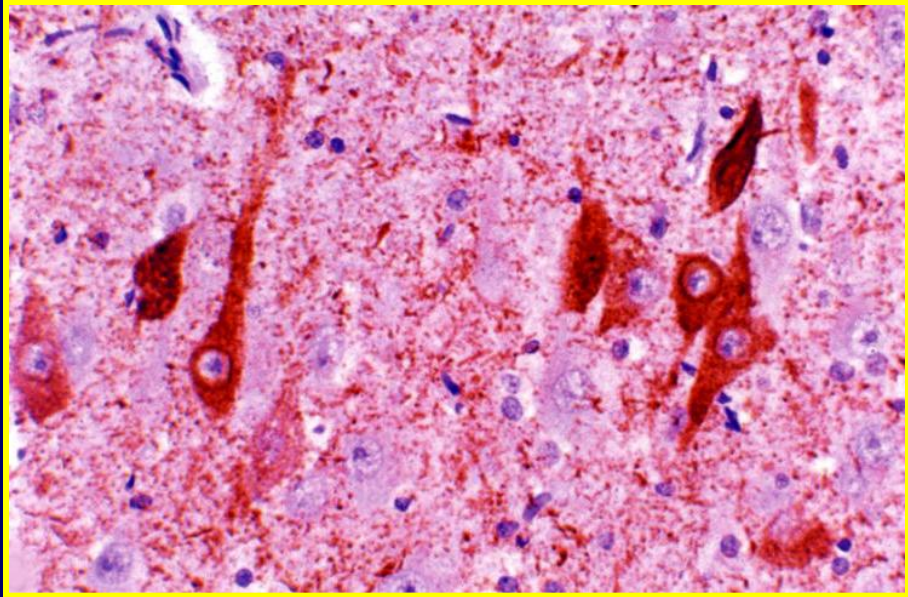
- ατροφία ελίκων φλοιού, διεύρυνση αυλάκων
- εναπόθεση αμυλοειδούς σε αρτηρίες μηνίγγων και φλοιού (*κογκοφιλική αγγειοπάθεια Παντελάκη: Un type particulier d' angiopathie sénile du système nerveux central, l' angiopathie congophile. Monatschrift für Psychiatrie & Neurologie 1954; 128: 219-256*)
- *γεροντικές (senile) πλάκες*: διαμ. 50-100 μm, κέντρο αμυλοειδούς, περιφέρεια με δυστροφικές νευρικές απολήξεις, αργυρόφιλες (Bielschowsky) ή χρώσεις αμυλοειδούς (ερυθρό Κογκό): ιδίως βρεγματοϊνιακή χώρα, ιππόκαμπος, αμυγδαλή
- *αργυρόφιλοι νευροϊνδιακοί πλόκοι*: ενδοκυττάρια αθροίσεις ζευγών ελικοειδών ινιδίων διαμ. 10 nm
- *κοκκιοκενοτοπιώδης εκφύλιση Simcowicz*: βασεόφιλα κοκκία σε νευρώνες Αμμωνείου κέρατος
- εκλεκτική απώλεια νευρώνων: βασικός πυρήνας Meynert (μνήμη), υπομέλας τόπος και ραφή γεφύρας (κατάθλιψη)

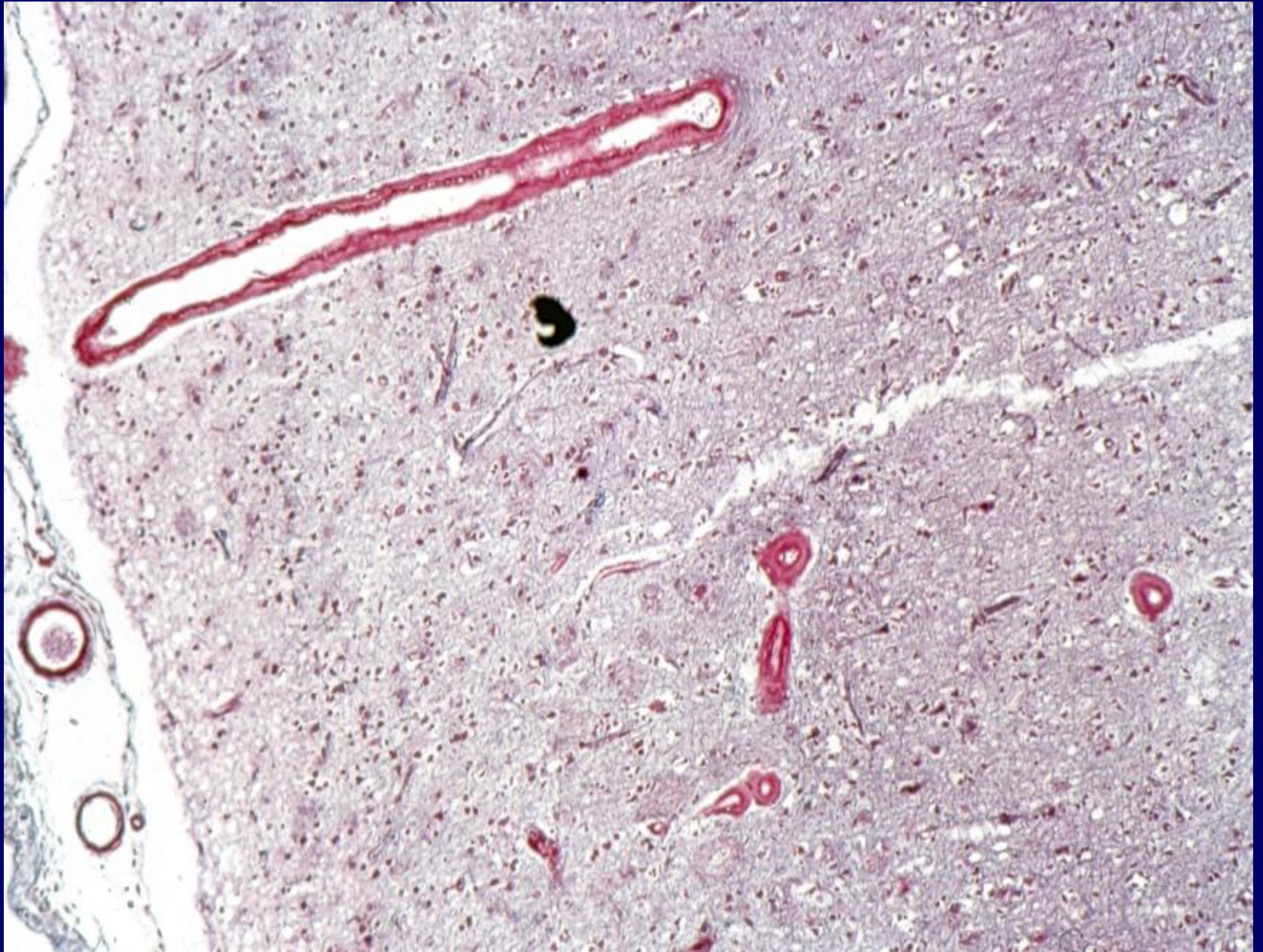
ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

ΠΡΟΣΟΧΗ!

- όλες οι ιστολογικές αλλοιώσεις απαντούν, σε μικρότερο αριθμό και σε περιορισμένη έκταση, σε εγκεφάλους ηλικιωμένων ατόμων χωρίς κλινική συμπτωματολογία (κλινικός συσχετισμός!)

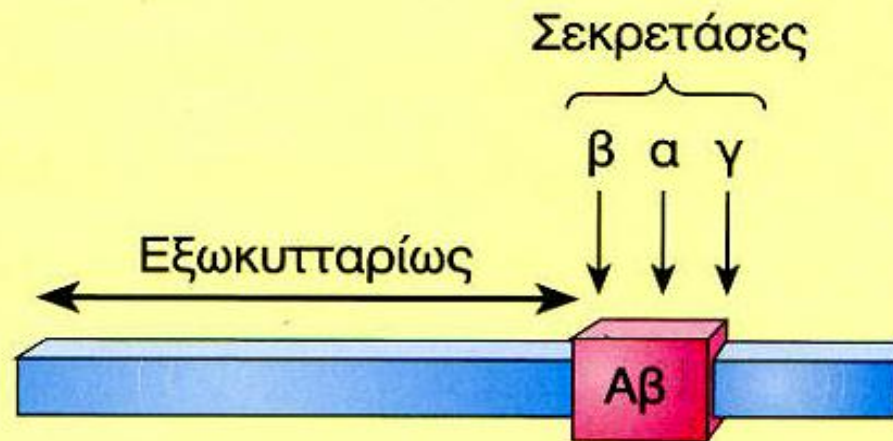






ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

- *πρόδρομη πρωτεΐνη β-αμυλοειδούς (APP) (21q11.2-q21): διαταραχή καταβολισμού → αμυλοειδογόνα πεπτίδια $A\beta_{40}$ ή $A\beta_{42}$ → συσσώρευση → πολυμερισμός → εναπόθεση πέριξ αγγείων και σε απολήξεις νευραξόνων*
- *μονομερές $A\beta$ πεπτίδιο → νευροτοξικό → απόπτωση νευρώνων*
- *μεταλλάξεις στα γονίδια προσενιλίνης 1 (14q24.3) και 2 (1q31-q42): συνένζυμα σεκρετάσης γ → συσσώρευση $A\beta$ πεπτιδίου → κληρονομικές μορφές Alzheimer*
- *μεταλλάξεις γονιδίου APP ή τρισωμία 21 (σύνδρομο Down): συσσώρευση $A\beta$ πεπτιδίου*
- *ανώμαλη φωσφορυλίωση των πρωτεΐνης κυτταροσκελετού νευρώνων → νευροϊνιδιακοί πλόκοι*
- *απολιποπρωτεΐνη ApoE (αποκομιδή $A\beta$ πεπτιδίου): αλληλόμορφος $\epsilon 4$ → δυσπραγία αποκομιδής εξωκυτταρίου $A\beta$ πεπτιδίου → ↑ επίπτωση Alzheimer*

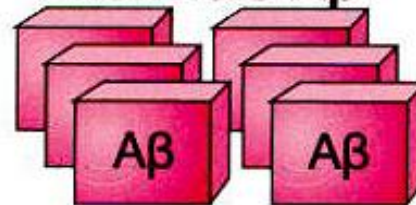


**Διαλυτή πρόδρομη πρωτεΐνη
β-αμυλοειδούς**



- Ελάττωση εισροής Ca^{2+}
- Νευροπροστασία
- Νευροπλαστικότητα

**Συσσωρευμένο
πεπτίδιο Αβ**



- Υπερβολική εισροή Ca^{2+}
- Νευροτοξικότητα
- Ανώμαλη αξονική εκβλάστηση

ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΕΞΩΠΥΡΑΜΙΔΙΚΑ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- νόσος Parkinson
- παθήσεις του πρωτεΐνης με εξωπυραμιδική συμπτωματολογία
- χορεία Huntington
- πολυσυστηματική ατροφία

ΣΥΝΔΡΟΜΟ PARKINSON

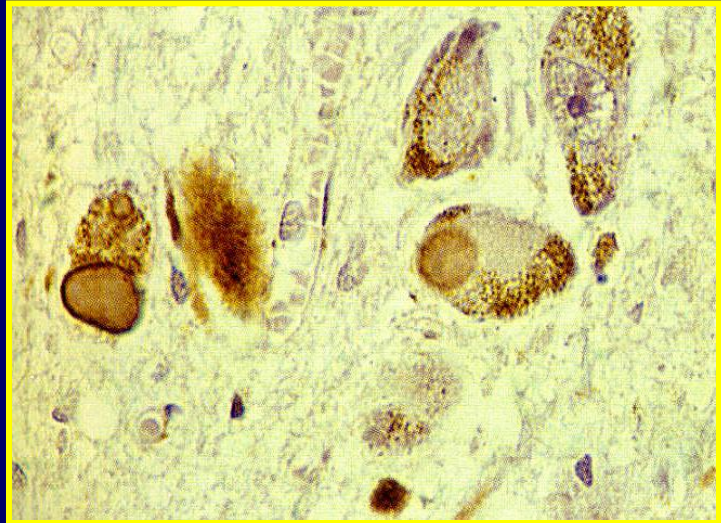
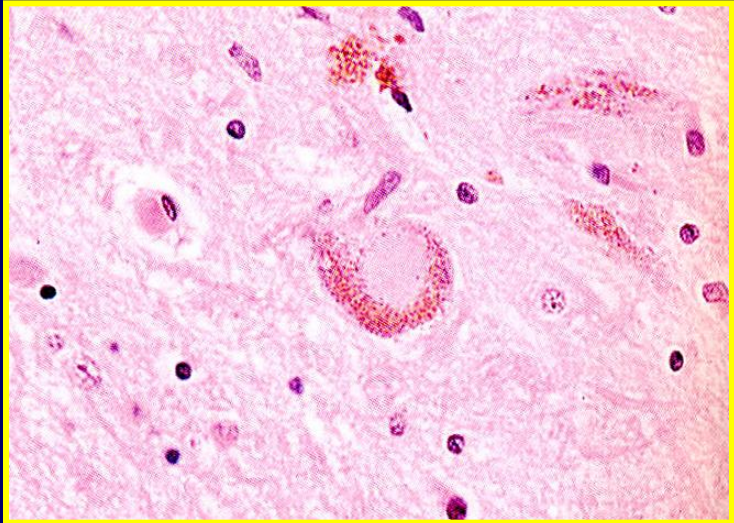
- James Parkinson (1755 - 1824): *An essay of the shaking palsy*. London, 1817
- Armand Trousseau (1801 - 1867): *Leçons de Médecine clinique, Hôtel Dieu*. Paris, 1868
- χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων: τρόμος ηρεμίας («καταμέτρηση κερμάτων»), δυσκαμψία («τύπου σουγιά»), βραδυκινησία, διαταραχές στάσεως («κυνηγά την σκιά του») και γραφικού χαρακτήρος
- αθρομάτωση, νευροληπτικά, δηλητηρίαση (μαγγάνιο, μονοξείδιο άνθρακος), μεταλοιμώδες (ληθαργική εγκεφαλίτις A von Economo, σύφιλη), μετατραυματικό («άνοια πυγμάχων» [dementia pugilistica]: Cassius Clay), κληρονομικό (νεανικό [<30 ετών], αυτοσωματικός επικρατών), ιδιοπαθές: **νόσος Parkinson**

ΝΟΣΟΣ PARKINSON

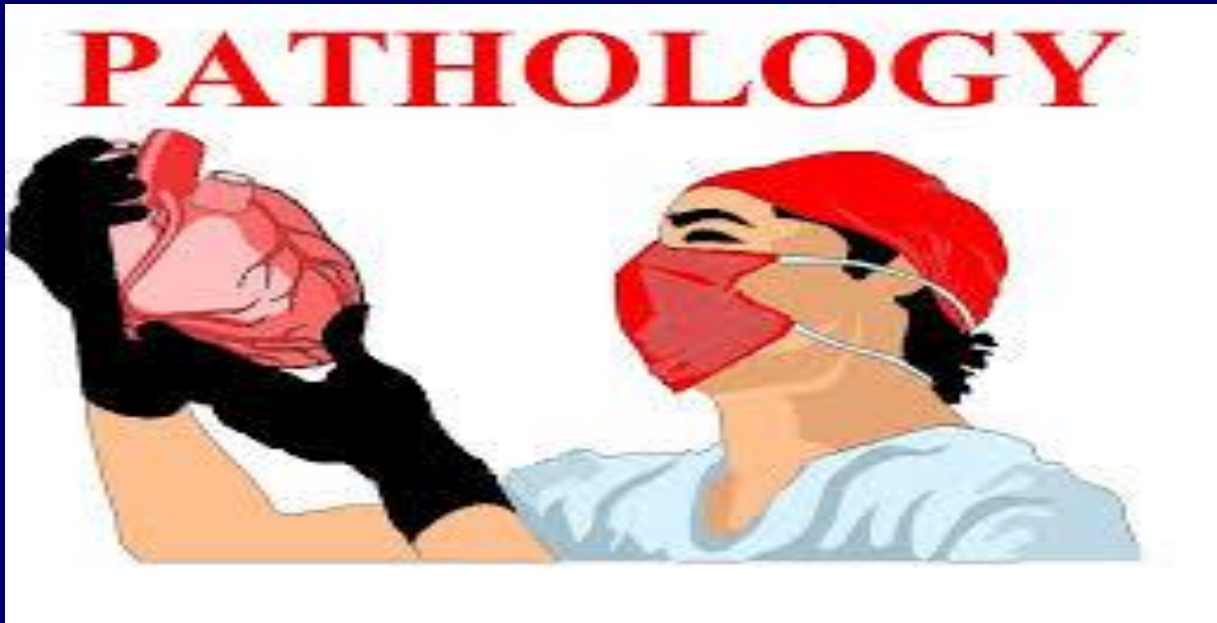
- επίπτωση $\approx 200:100.000$, συνήθως >50 ετών, $2\text{♂} : 1\text{♀}$
- ενίοτε μεταλλάξεις γονιδίων: PARK-1 (4q21.2-22) \rightarrow α -συνουκλεΐνη, PARK-2 (6q25.2-q27) \rightarrow παρκίνη (συνδέτης της ουβικουΐτινης)
- προοδευτικός αποχρωματισμός μελαίνης ουσίας του Sömmering (στέλεχος) και υπομέλανος τόπου (γέφυρα) λόγω απωλείας κατεχολαμινεργικών νευρώνων με ενδοκυττάριο νευρομελανίνη (NM) (εξουδετέρωση τοξικών μεταβολιτών: προοδευτική αύξηση NM μέχρι την εφηβεία)
- σωμάτια Lewy (α -συνουκλεΐνη) στους εναπομείναντες νευρώνες
- ύφεση συμπτωμάτων με L-dopa (G.C. Cotzias: *L-Dopa treatment of parkinsonism*. JAMA 1969; 207: 1522)

Parkinson

Φυσιολογικό



ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΥ



«Κακοὶ μάρτυρες ἀνθρώποισιν ὀφθαλμοὶ καὶ ὄτα, βαρβάρους νόας ἔχόντων»

Ἡράκλειτος, *Περὶ τοῦ παντός*, IV