

Karmen Žibera¹, Katarina Šurlan Popović²

Osifikantni labirintitis po prebolelem bakterijskem meningitisu – predstavitev kliničnega primera

Ossifying Labyrinthitis following Bacterial Meningitis – A Clinical Case

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bakterijski meningitis, osifikantni labirintitis, zaznavna gluhost, magnetna resonanca

Osifikantni labirintitis je bolezenska osifikacija svetlin košččenih labirintov in polža notranjega ušesa. Najpogosteje se pojavlja kot posledica širjenja znotrajlobanjske okužbe, predvsem bakterijskega meningitisa, v membranozni del labirinta. Med zdravljenjem in izboljševanjem klinične slike meningitisa lahko pri bolniku opazimo eno- ali obojestransko zaznavno prizadetost sluha. Hitra postavitev pravilne diagnoze omogoča delno povrnitev sluha z vstavitvijo polževega vsadka. Za postavitev hitre diagnoze osifikantnega labirintitisa so nevroradiološke preiskave ključnega pomena. Članek prikazuje vlogo MRI pri postavitvi diagnoze osifikantnega labirintitisa in načrtovanju zdravljenja na kliničnem primeru.

ABSTRACT

KEY WORDS: bacterial meningitis, labyrinthitis ossificans, sensorineural hearing loss, magnetic resonance

Labyrinthitis ossificans is the pathologic ossification of spaces within the lumen of the bony labyrinth and cochlea that occurs in response to a destructive or inflammatory process. The spread of an intracranial infection, for example meningitis, to the membranous labyrinth is the most common etiology of labyrinthitis. As the patient is improving, we notice sensorineural hearing loss in one or both ears. Fast diagnosis of labyrinthitis ossificans is crucial as it allows partial restoration of hearing by inserting the cochlear implant. Neuroimaging is of great importance in diagnosing and treating these patients. In the article, we describe the clinical case of a patient with labyrinthitis ossificans. We discuss the role of magnetic resonance imaging in the diagnosis, the evaluation of the labyrinth disability and the treatment plan.

¹ Karmen Žibera, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Osifikantni labirinitis je stanje, pri katerem pride do bolezenske tvorbe kostnine ali vezivnega tkiva v svetlini membranoznega dela labirinta notranjega ušesa, kar pripelje do zaznavne gluhosti in izgube ravnotežne funkcije na prizadeti strani. Bolezen se najpogosteje pojavi pri osebah po prebolelem meningitisu, saj se okužba razširi iz možganskih ovojnic preko kohlearnega akvedukta ali notranjega sluhovoda. Na prizadetost labirinta pri bolniku nas najprej opozori nenadna izguba sluha. V diagnostiki in hitrem načrtovanju zdravljenja ima poleg klinične slike zelo pomembno vlogo MRI, s katerim dokažemo spremembe v labirintu in potrdimo diagnozo osifikantnega labirinitisa.

VZROKI OSIFIKANTNEGA LABIRINITISA

Anatomske povezave labirinta, srednjega ušesa, mastoida in subarahnoidnega prostora so poglavitne za razumevanje patofiziologije labirinitisa. Labirint sestavlja zunanje koščeno ogrodje, v katerem se nahaja membranozni del, ki vsebuje periferne senzorne organe za sluh in ravnotežje. Kadar mikroorganizmi ali vnetni mediatorji vdrejo v labirint, pride do poškodbe senzornih organov sluha in ravnotežja, posledično se pojavijo simptomi labirinitisa (1).

Znotrajlobanjska okužba, najpogosteje meningitis, se v notranje uho najpogosteje razširi preko kohlearnega akvedukta ali notranjega sluhovoda – timpanogena in meningogena pot okužbe (1–4). Ostale možne poti za vstop bakterij v notranje uho so še okroglo in ovalno okence in patološka fistula labirinta (5). Redkeje pride do okužbe zaradi širjenja vnetja po hematogeni poti (6). Sicer lahko nastane tudi zaradi poškodbe, osteoskleroze, alergije in drugih okužb, ki lahko prodrejo v notranje uho. Ostali vzroki za osifikacijo labirinta so zapora arterije *labyrinthi*, poškodba senčnice, maligna infiltracija, avtoimune boleznine notranjega ušesa, predhodne operacije,

otoskleroza, levkemija in nekatera druga hematološka stanja, Pagetova bolezen ter osteopetroza (7, 8).

PATOFIZIOLOGIJA OSIFIKANTNEGA LABIRINITISA

Ne glede na vzrok osifikacije ta najpogosteje prizadene bazalni zavoj skale timpani polža. Možna vzroka za to sta dva (2):

- zaradi dreniranja kohlearnega akvedukta v skalo timpani v bližini okroglega okenca je to področje izpostavljeno največji koncentraciji vnetnih mediatorjev;
- v tem delu je pretok krvi slabši, kar vodi k hitrejši osifikaciji tega področja.

Osifikantni labirinitis poteka v treh stopnjah: akutno vnetje, razraščanje veziva in nastanek kostnine (6, 9).

Pri akutnem vnetju nastaja gnoj, ki zapolni perilimfatične prostore, ne pa tudi endolimfatičnih. Dva tedna po začetku okužbe se v perilimfatičnih prostorih začneta razraščati vezivo in novo žilje (2). Osifikacija je tretja stopnja, za katero je značilno nastajanje kostnine v bazalnem zavojju polža, lahko že dva meseca po začetku okužbe (2, 10). Zaradi mineralizacije pride do uničenja perilimfatičnih in endolimfatičnih prostorov. Kadar je osifikantni labirinitis posledica bakterijskega meningitisa, je možna sočasna prizadetost obeh notranjih ušes.

VLOGA MAGNETNORESONANČNEGA SLIKANJA

Bolniki z osifikantnim labirinitisom imajo zaznavno gluhost in okvarjen ravnotežni organ. Za postavitev končne diagnoze je nujno potrebna natančna nevroradiološka diagnostika. Osifikacija notranjega ušesa je bila sprva histološka diagnoza, dokler nista CT in MRI omogočila diagnosticiranje v zgodnji fazi bolezni (2, 8). S CT podrobno prikažemo kostno strukturo mastoida, kar je uporabno ob njegovi popolni osifikaciji. V zgodnjih fazah bolezni, pred kalcifikacijo, zato s CT velikokrat dobimo lažno nega-

tiven izvid (9). Radiološka preiskava izbora za postavitev diagnoze osifikantnega labirinitisa je zato MRI, saj ima visoko občutljivost in specifičnost (10, 11). Ključno je, da preiskavo opravimo najkasneje 14 dni po okužbi oz. čim prej, saj začetek nastajanja kostnine v labirintu onemogoča vsaditev polževega vsadka (10, 12). MRI omogoča kontrastno ločljivost mehkih tkiv in dobro preglednost struktur notranjega ušesa, zato lahko diagnozo osifikantnega labirinitisa postavimo že na stopnji akutnega vnetja in stopnji razraščanja veziva, torej pred začetkom osifikacije, ki onemogoča vstavev polževega vsadka (13, 14).

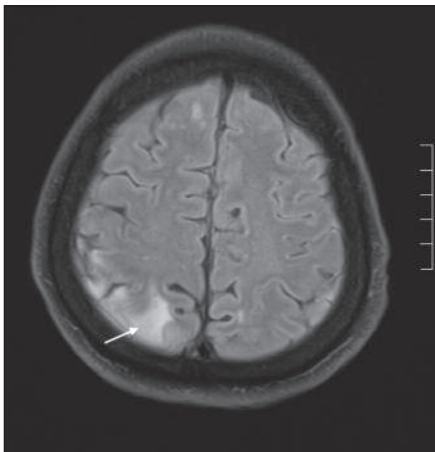
Protokol MRI za prikaz sprememb v sklopu osifikantnega labirinitisa zajema 3D T2-poudarjeno sekvenco debeline reza 0,6 mm, s katero prikažemo strukture notranjega ušesa in signal endolimfe. Na stopnji razraščanja veziva in osifikacije značilen T2-hiperintenziven signal endolimfe zamenja T2-hipointenziven signal veziva in kalcinacij. Protokol mora zajemati še T1-poudarjeno sekvenco pred dovajanjem gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS) za oceno vnetnih sprememb notranjega ušesa in ostalih znotrajlobanjskih struktur in po dovajanju. Zvišan signal membranoznega dela labirinta na T1-poudarjeni sekvenci po dovajanju Gd-KS je lahko posledica akutnega vnetja in razraščanja veziva. Za prikaz edema možganovine in gnojne vsebine v likvorskih prostorih girusnih brazd uporabimo FLAIR (angl. *fluid attenuated inversion recovery*) sekvenco. Možnost diagnoze osifikantnega labirinitisa že na stopnji razraščanja veziva je tudi največja prednost MRI pred ostalimi slikovnimi preiskavami, predvsem pred CT z visoko ločljivostjo, ki znake osifikantnega labirinitisa prikaže šele na stopnji osifikacije (11). Z MRI torej postavimo zgodnjo diagnozo osifikantnega labirinitisa in hkrati ocenimo obseg prizadetosti labirinta. Na podlagi izsledkov MRI se odločamo, ali je vstavev polževega vsadka še mogoča, in izberemo primernejše uho (14, 15).

KLINIČNI PRIMER

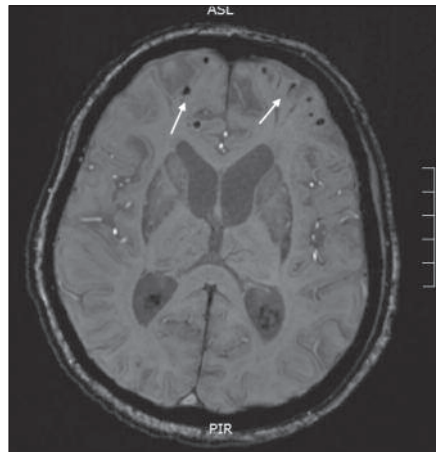
58-letno bolnico, ki je tožila zaradi slabege počutja, mrzlice in kašlja, so pripeljali v urgentno ambulanto Nevrološke klinike zaradi neodzivnosti. Ob pregledu so ugotovili 11 točk na glasgowski lestvici kome. Prisotni so bili odklon pogleda v desno, napet vrat in slabše gibanje z okončinami na levi strani. Urgentni CT in računalniško-tomografska angiografija (angl. *computed tomography angiography*, CTA), preiskava znotrajlobanjskih struktur, sta bili v mejah normalnega. V laboratorijskih izvidih so izstopale visoke vrednosti dejavnikov vnetja. Zaradi suma na gnojni meningitis so opravili lumbalno punkcijo, ob kateri je prišel rumen, moten likvor, ki je imel za bakterijski meningitis značilno nizke vrednosti glukoze in povišane vrednosti beljakovin. Po dogovoru z infektologom so takoj po punkciji pričeli z antibiotičnim zdravljenjem z ampicilinom in cefotaksimom ter s kortikosteroidnim zdravljenjem z deksametazonom. Gospa je bila nato sprejeta v Respiratorni center – infektološko enoto intenzivnega zdravljenja, kjer so jo zaradi slabega stanja zavesti sedirali in intubirali. Ob odklonu zrkel in sumu na epileptični napad so v zdravljenje uvedli levettiracetam. Iz možgansko-hrbtnjačne tekočine je bil izoliran *Streptococcus pneumoniae*, po čemer so glede na antibiogram predhodna antibiotika zamenjali za benzilpenicilin. Vrednosti dejavnikov vnetja so bile po uvedbi antibiotičnega zdravljenja v stalnem upadu. Kontrolni CT glave je bil, z izjemo manjšega higroma levo frontalno, v mejah normalnega. Med zdravljenjem v bolnišnici so opazili ponavljajoče se trzljaje v levem mezinu, ki so se širili po levi zgornji okončini, in epileptičnim napadom podobne zgibke po desni strani telesa, ki so po bolusih lorazepamoma izzveneli. Zaradi suma na epileptični status so dvakrat opravili elektroencefalografijo (EEG), ki je pokazala hudo encefalopatsko stanje brez epileptične aktivnosti. Kljub temu so

v zdravljenje dodatno uvedli lakozamid in benzilpenicilin zamenjali za cefotaksim, po tem so trzljaji izzveneli. Pacientka je zdravila za zdravljenje gnojnega meningitisa prejela 21 dni. Po ukinitvi pomiritive se je nevrološko stanje pacientke počasi izboljševalo. Postopno je začela smiselno odgovarjati na vprašanja in ob fizioterapiji gibati z okončinami. Zaradi gluhosti je bila pregledana v otorinolaringološki ambulanti, kjer so postavili sum na osifikantni

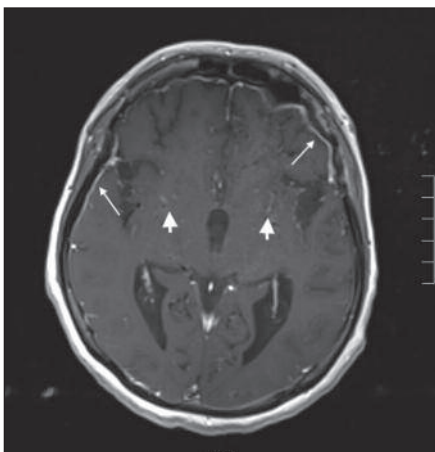
labirintitis. V sklopu načrtovanja vstavitve polževega vsadka so pri pacientki opravili urgenten MRI možganovine in notranjega ušesa. Na MRI so ugotavljali edem možganovine desno parietalno kot posledico vnetja (slika 1). Na meji med sivo in belo možganovino so bile obojestransko prisotne številne trakaste in pikčaste krvavitve, ki so bile posledica tromboze kortikalnih ven zaradi vnetja (slika 2). Po dovojanju Gd-KS je bilo vidno jačanje signa-



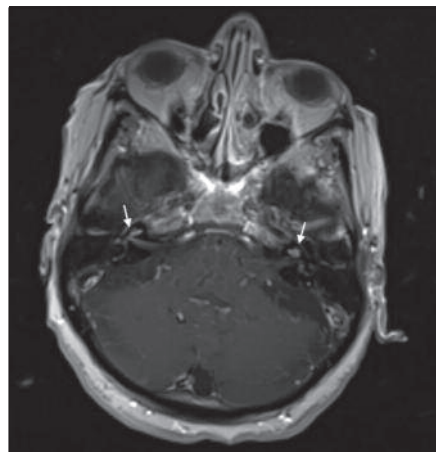
Slika 1. Edem možganovine na FLAIR (angl. *fluid attenuated inversion recovery*) sekvenci MRI (označeno s puščico).



Slika 2. Pikčaste krvavitve možganovine zaradi tromboze kortikalnih ven na SWI (angl. *susceptibility weighted imaging*) sekvenci MRI (označeno s puščicama).



Slika 3. Jačanje signala dure (dolgi puščici) in mehkih možganskih ovojníc v obžilnih prostorih (kratki puščici) po dovojanju gadolinijevega kontrastnega sredstva.



Slika 4. Jačanje signala po dovojanju gadolinijevega kontrastnega sredstva v področju polžkov in polkrožnih kanalov obojestransko (označeno s puščicama).

la na T1-poudarjeni sekvenci dure supratentorialno in mehkih možganskih ovojníc v obžilnih prostorih (slika 3). Jačanje signala po Gd-KS je bilo vidno tudi v poteku desnega notranjega sluhovoda, v obeh polžkih in polkrožnih kanalih, kar je značilno za akutno vnetje, torej za prvo stopnjo v sklopu osifikantnega labirintitisa (slika 4). Znakov mastoiditisa niso opisovali.

Ker je bilo pri pacientki levo uho manj prizadeto, so en mesec po nastopu gluhosti polžev vsadek vstavili v levo uho.

RAZPRAVA

Osifikantni labirintitis je otološko urgentno stanje, ki zahteva zgodnjo prepoznavo in ustrezno zdravljenje, preden pride do popolne in nepovratne osifikacije labirinta. Pri napredovani osifikaciji je vsaditev polževega vsadka otežena oz. onemogočena.

Vzroki labirintitisa so v prvi vrsti okužbe, sledijo poškodbe, vnetja, distrofični in tumorski procesi.

Pacientka je bila zdravljena zaradi pnevmokoknega meningitisa, po katerem se je pojavila zaznavna gluhost. Meningitis je tudi v splošni populaciji najpogostejši izvor okužbe, ki povzroči nastanek osifikantnega labirintitisa. Po bakterijskem meningitisu bo osifikantni labirintitis razvilo 5–7 % bolnikov (10).

Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje 95 % gnojnih meningitsov povzročajo meningokoki, pnevmokoki in hemofilus influence tipa B. Uporaba cepiva proti slednjemu je bistveno znižala pojavljanje invazivnih okužb s to bakterijo v Sloveniji, zahodni Evropi in ZDA (16). V Sloveniji smo obvezno cepljenje proti hemofilusu influence tipa B uvedli leta 2000.

Pnevmokoki so najpogostejši povzročitelji gnojnega meningitisa pri odraslih. Nosno-žrelno nosilstvo pnevmokoka ugotavljajo pri 25–50 % otrok, 97 % mladostnikov in 5 % odraslih. Cepljenje proti pnevmokoku v Sloveniji še ni obvezno, je pa

priporočeno. Otroke cepimo s tremi odmerki pri starosti 3, 5 in 11–18 mesecev (16).

V raziskavi, ki so jo Tsai in sodelavci izvedli med letoma 1994 in 2004, so opazili, da je po uvedbi obveznega cepljenja otrok s pnevmokoknim cepivom leta 2000 število pnevmokoknih meningitsov močno upadlo v vseh starostnih skupinah (17). Do enakih zaključkov so prišli tudi v raziskavi, ki so jo po uvedbi pnevmokoknega cepiva izvedli v Franciji – pri mlajših od 18 let je število pnevmokoknih meningitsov upadlo za 53 % (18). Podobna raziskava v Sloveniji še ni bila opravljena.

Incidenca prizadetosti sluha in osifikacije labirintov po prebolelem meningitisu je odvisna od povzročitelja okužbe. Največjo stopnjo osifikacije po gnojnem labirintitisu povzroči pnevmokok. Prav tako je incidenca izgube sluha ob okužbi s pnevmokokom večja kot pri ostalih povzročiteljih (19).

Na razvoj osifikantnega labirintitisa posumimo, kadar pri bolniku po prebolelem bakterijskem meningitisu pride do nenadne izgube sluha. Zaznavno izgubo sluha so opazili že 48 ur po sprejemu bolnikov zaradi bakterijskega meningitisa. Do zakostnelosti, ki onemogoča vstavitvev polževega vsadka, lahko pride v 14 dneh po začetku okužbe (10). Po kliničnem dokazu zaznavne gluhosti pacienta pošljemo na MRI, in sicer čim prej oz. najkasneje 14 dni po okužbi. Z MRI prikažemo spremembe v labirintu že v zgodnji fazi, na stopnji akutnega vnetja in stopnji razraščanja veziva, torej še pred osifikacijo. V raziskavi so Isaacson in sodelavci pri 23 otrocih dokazali 100 % občutljivost predoperativne MRI preiskave za napoved obsega vezivnih sprememb v labirintu po prebolelem bakterijskem meningitisu. Dokazali so tudi statistično pomembno povezavo med spremembami, opaženimi na MRI in med operacijo (20).

Zato je MRI radiološka preiskava izbora v primerjavi s CT. Čeprav s CT natančno prikažemo kostne strukture, pa kar pri 57 % bolnikov z osifikantnim labirintisom

ne vidimo vezivnih sprememb in zgodnje osifikacije, kar lahko vodi v lažno negativen izvid in zamujeno zdravljenje zaznavne gluhosti (19).

ZAKLJUČEK

Predstavljen klinični primer prikazuje pomen MRI pri osebah z izgubo sluha v sklopu osifikantnega labirintitisa zaradi razširitve bak-

terijskega meningitisa v notranje uho. Z MRI lahko prikažemo vnetne spremembe že na stopnji akutnega vnetja in stopnji razraščanja veziva, torej pred začetkom osifikacije. Zgodnja diagnoza osifikantnega labirintitisa omogoča hitro in uspešnejšo operativno vstavev polževega vsadka z manj zapleti in večjo verjetnostjo povrnitve sluha.

LITERATURA

1. Boston ME. Labyrinthitis. Medscape [internet]. 2017 [citirano 2019 Jun 23]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/856215-overview#a5>
2. Yeung AH. Labyrinthitis Ossificans. MedScape [internet]. 2017 [citirano 2019 Jun 23]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/857018-overview>
3. Sharma R, Costa Gomes B. Labyrinthitis ossificans. Radiopaedia [internet]. [citirano 2019 Jun 23]. Dosegljivo na: <https://radiopaedia.org/articles/labyrinthitis-ossificans>
4. Hughes KV, Green JD, Alvarez S, et al. Vestibular Dysfunction due to Cryptococcal Meningitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 116 (4): 536–40.
5. Serdar K, Schachern PA, Tsuprun V, et al. Deterioration of Vestibular Cells in Labyrinthitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017; 26 (2): 89–95.
6. Larson C, Jorgensen SA, Towbin AJ, et al. Labyrinthine ossificans. *Appl Radiol.* 2016; 45 (11): 40–1.
7. Rawal S, Cruz JP. Labyrinthitis Ossificans. *Am J Neuroradiol* [internet]. 2014 [citirano 2019 Jun 23]. Dosegljivo na: <http://www.ajnr.org/ajnr-case-collections-diagnosis/labyrinthitis-ossificans>
8. Benson AG. Labyrinthitis ossificans secondary to autoimmune inner ear disease: A previously unreported condition. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142 (5): 772–3.
9. Vyas S, Bhatia V, Panda NK, et al. Labyrinthitis ossificans after meningitis: Superiority of high-resolution magnetic resonance imaging in demonstration of disease extent compared to high-resolution computed tomography. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7 (2): 327–9.
10. Miura MS, Mendonça AJC, Soccol RA, et al. Post meningitis profound hearing loss: MRI as a predictor tool for urgent cochlear implant. *Radiol Diagn Imaging.* 2018; 2 (4): 1–3.
11. Gupta S. Imaging for Sensorineural Hearing Loss. *Otorhinolaryngology Clinics.* 2010; 2 (2): 113–124.
12. Alam-Eldein MH, Rashad UM, Ali AA. Radiological requirements for surgical planning in cochlear implant candidates. *Indian J Radiol Imaging.* 2017; 27: 274–81.
13. Rawal S, Cruz JP. Labyrinthitis Ossificans (Ossifying Stage). *Am J Neuroradiol* [internet]. 2015 [citirano 2019 Jun 23]. Dosegljivo na: <http://www.ajnr.org/ajnr-case-collections-diagnosis/labyrinthitis-ossificans-ossifying-stage>
14. Jevtić V, Šurlan M, Matela J. Pregled osnovnih magnetnoresonančnih metod. In: Serša I, ed. *Diagnostična in intervencijska radiologija.* Maribor: Založba Pivec; 2014. p. 99–105.
15. Saiz-Mendiguren R, García-Lallana A, Simon I, et al. A case of labyrinthitis diagnosed with MRI. *European society of radiology* [internet]. 2010 [citirano 2019 Jun 23]. Dosegljivo na: <https://www.eurorad.org/case/8909>
16. NIJZ: Gnojni meningitis [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2014-2020 [citirano 2020 may 26]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/gnojni-meningitis>
17. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, et al. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (11): 1664–72.
18. Dubos F, Marechal I, Husson MO, et al. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent – pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child.* 2007; 92 (11): 1009–12.
19. Saygili OB, Topçu B, Tarhan NC, et al. Computed tomography findings of labyrinthitis ossificans secondary to meningitis: a case report. *Journal of Ear, Nose, and Throat.* 2005; 15 (1–2): 36–9.
20. Isaacson B, Booth T, Kutz JW, et al. Labyrinthitis ossificans: How accurate is MRI in predicting cochlear obstruction? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 140 (5): 692–6.