

Michał Makowiecki<sup>1</sup>, Agnieszka Bednarska<sup>1</sup>, Marcin Paciorek<sup>1</sup>, Dominik Bursa<sup>1</sup>,  
Dawid Porowski<sup>1</sup>, Anna Furman-Dłubała<sup>2</sup>, Anna Czyżyk<sup>2</sup>, Tomasz Laskus<sup>1</sup>

Otrzymano: 21.08.2025  
Zaakceptowano: 26.11.2025  
Opublikowano: 22.04.2026

## Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu o etiologii zakaźnej

### Infectious meningitis and encephalitis

<sup>1</sup> Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Oddział VII, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Michał Makowiecki, Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa, e-mail: michalmakowiecki08@gmail.com

 <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0025>

#### ORCID iDs

1. Michał Makowiecki  <https://orcid.org/0000-0002-5017-6798>

2. Agnieszka Bednarska  <https://orcid.org/0000-0001-7303-7451>

3. Marcin Paciorek  <https://orcid.org/0000-0002-1757-1999>

4. Dawid Porowski  <https://orcid.org/0000-0001-5113-4517>

#### Streszczenie

Niniejsza praca pogładowa podejmuje tematykę infekcji ośrodkowego układu nerwowego – zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych oraz zapaleń mózgu o etiologii zakaźnej. Omówiono w niej epidemiologię (z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych patogenów i ich rozmieszczenia geograficznego) oraz współczesne, zalecane metody diagnostyczne, w tym posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego i innych materiałów, testy lateksowe, reakcję łańcuchową polimerazy, badania serologiczne i histopatologiczne, testy antygenowe, fluorescencyjną hybrydyzację, spektrometrię, sekwencjonowanie nowej generacji, badania obrazowe z wykorzystaniem tomografii komputerowej oraz magnetycznego rezonansu jądrowego, zastosowanie badań mikroskopem konwencjonalnym oraz elektronowym. W pracy opisano również rekomendacje dotyczące leczenia, zróżnicowane w zależności od czynnika etiologicznego – bakterii, wirusów, patogenów grzybiczych oraz pasożytów – a także wieku pacjentów. Przybliżono również inne interwencje – odwrócenie immunosupresji oraz zabiegi chirurgiczne. Szczegółowo omówiono protokoły diagnostyczne stosowane w poszczególnych jednostkach chorobowych. Opisano anatomię ośrodkowego układu nerwowego, wymieniono inne rodzaje neuroinfekcji wraz z omówieniem możliwości ich współwystępowania, a także inne niż zakaźne czynniki powodujące zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – choroby nowotworowe, układowe oraz leki. W części dotyczącej bakteryjnego zapalenia opon wyszczególniono charakterystyczne objawy tej jednostki chorobowej, a także różnice między szpitalnym (*nosocomial*) a pozaszpitalnym (*community-acquired*) zapaleniem. Omówiono zapalenie Mollareta (nawracająca choroba opon mózgowo-rdzeniowych wywołana przez ludzkiego herpeswirusa typu 2), poinfekcyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, szczepionki stosowane w profilaktyce infekcji ośrodkowego układu nerwowego oraz różnice w obrazie chorobowym między pacjentami z zaburzeniami odporności a osobami immunokompetentnymi.

**Słowa kluczowe:** zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, HSV, zapalenie mózgu, *Streptococcus pneumoniae*

#### Abstract

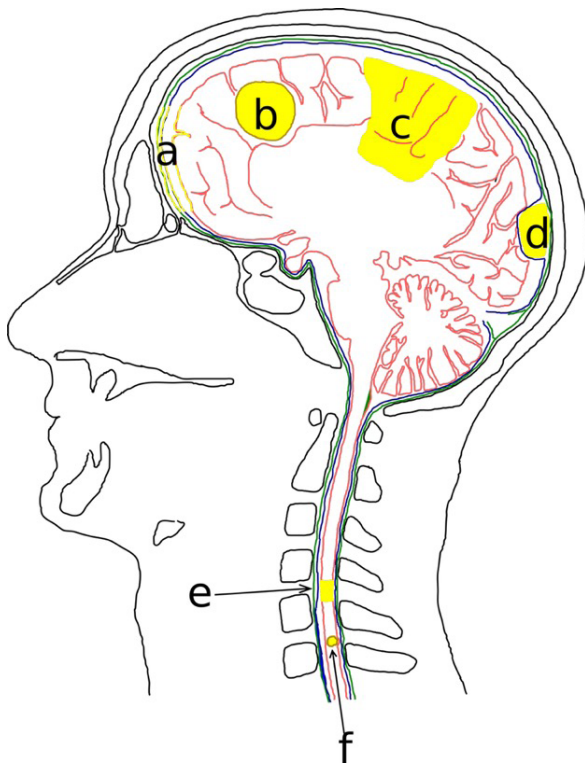
This review article addresses the topic of central nervous system infections, specifically meningitis and encephalitis of infectious aetiology. It discusses the epidemiology (including the prevalence of individual pathogens and their geographic distribution) as well as currently recommended diagnostic methods, such as cultures of cerebrospinal fluid and other clinical materials, latex agglutination tests, polymerase chain reaction, serology, histopathology, antigen testing, fluorescence hybridisation, spectrometry, next-generation sequencing, imaging studies including computed tomography and nuclear magnetic resonance, and both conventional and electron microscopy. The article also describes treatment recommendations organised according to the etiological factor (bacteria, viruses, fungal pathogens, and parasites) and patient age. Other recommended interventions, such as reversal of immunosuppression and surgery, are also addressed. Diagnostic protocols for specific diseases are discussed in detail. Furthermore, the anatomy of the central nervous system is described, and other types of neuroinfections are listed, along with a discussion of their potential co-occurrence, and non-infectious factors

causing meningitis, such as neoplastic diseases, systemic diseases, and medications. The section on meningitis describes characteristic symptoms of the disease and highlights differences between hospital-acquired (nosocomial) and community-acquired meningitis. Mollaret's disease (recurrent meningitis caused by human herpesvirus 2), post-infectious encephalomyelitis, vaccines used to prevent CNS infections, and differences in disease presentation between immunocompromised and immunocompetent patients are also discussed.

**Keywords:** meningitis, HSV, encephalitis, *Streptococcus pneumoniae*

## WSTĘP

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) człowieka składa się z mózgu i rdzenia kręgowego. Struktury te są otoczone błonami zbudowanymi z tkanki łącznej – oponami mózgowo-rdzeniowymi. Wyróżnia się oponę twardą (położoną najbardziej na zewnątrz od mózgu i rdzenia), oponę pajęczą oraz oponę miękka. Produkowany w splocie naczyniówkowym płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR) wypełnia przestrzeń podpajęczynówkową (znajdującą się między oponą pajęczą a oponą miękka), układ komorowy mózgu oraz kanał rdzenia kręgowego. Wyodrębnia się następujące rodzaje zakażeń OUN: zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropnie i ropniaki (ryc. 1). Zapalenie wyściółki komór



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie rodzajów neuroinfekcji: a) proces zapalny obejmujący opony mózgowo-rdzeniowe, b) ropień mózgu, c) zapalenie mózgu, d) ropniak, e) zapalenie rdzenia kręgowego, f) ropień rdzenia kręgowego; kolor różowy – opona miękka, kolor niebieski – pajęczynówka, kolor zielony – opona twarda; opracowanie własne

mózgu (*ventriculitis*) jest przez niektórych autorów określane jako rodzaj ropniaka i często współwystępuje z zapaleniem opon (Hall i Munakomi, 2025). Choroby te mogą być spowodowane przez bakterie, wirusy, grzyby oraz pasożyty (Giovane i Lavender, 2018). Niekiedy proces zapalny obejmuje więcej niż jedną strukturę OUN – może wówczas wystąpić np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (*meningoencephalitis*). Inne czynniki infekcyjne – priony – powodują choroby neurodegeneracyjne (Prusiner, 2001). Zapalenie opon może mieć również etiologię nieinfekcyjną, wówczas spowodowane jest chorobą nowotworową (białaczką, chłoniakiem, przerzutami raka piersi, raka płuca, czerniaka) (Jayson i Howell, 1996; Strady *et al.*, 2000; Tattevin *et al.*, 2019), lub układową (spowodowaną sarkoidozą, toczeniem rumieniowatym układowym, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, chorobą Behçeta, zespołem Sjögrena) (Tattevin *et al.*, 2019). Przyczyną zapalenia opon mogą być też leki, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, połączenie trimetoprimu i sulfametoksazolu, penicylina, cetuksymab, infliksymab, lamotrygina, dożylnie preparaty immunoglobulin (Escalante i Stimmler, 1992; Jolles *et al.*, 2000; Junga *et al.*, 2018; Lafferty *et al.*, 1997; Maniyar *et al.*, 2009; Moris i Garcia-Monco, 1999; Simms *et al.*, 2012; Tattevin *et al.*, 2019; Ulrich *et al.*, 2015). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych najczęściej jest procesem ostrym, a jego przewlekła postać trwa ponad 4 tygodnie (Syed *et al.*, 2009). W poniższej pracy zostanie podjęta tematyka epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu spowodowanych czynnikami zakaźnymi (ryc. 1).

## BAKTERYJNE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych proces zapalny obejmuje opony. Kryterium rozpoznania choroby stanowi zwiększona ponad normę liczba leukocytów (głównie granulocytów obojętnochłonnych – neutrocytów) w PMR u osób z typowym dla zapalenia opon zestawem objawów, obejmującym gorączkę, ból głowy oraz sztywność karku. Dodatkowo objawom tym towarzyszyć mogą inne dolegliwości, takie jak nudności, wymioty, objawy ogniskowe, nadwrażliwość na światło, zaburzenia świadomości, osłabienie i rozdrażnienie (Coyle, 1999; van de Beek *et al.*, 2004). W przypadku typowego procesu bakteryjnego charakterystyczne jest występowanie w PMR neutrocytów, obniżonego stężenia glukozy oraz podwyższonego

stężenia białka (van de Beek *et al.*, 2016; Boroń-Kaczmarek i Wiercińska-Drapała, 2022; Flisiak, 2020). Zapadalność na bakteryjne zapalenie opon wynosi 5 na 100 000 dorosłych osób rocznie. Szacuje się, że w krajach rozwijających się wartość ta może być dziesięciokrotnie wyższa (Heckenberg *et al.*, 2014). W badaniu przeprowadzonym w populacji dorosłych mieszkańców Anglii zapadalność określono na 1,24 przypadku na 100 000 dorosłych osób rocznie (McGill *et al.*, 2018). Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może mieć charakter pozaszpitalny (*community-acquired*) lub szpitalny (*health-care associated, nosocomial*). Globalnie pozaszpitalne bakteryjne zapalenie opon jest najczęściej wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, która odpowiada za 25–41% wszystkich przypadków (Oordt-Speets *et al.*, 2018), a następnie przez *Neisseria meningitidis* oraz *Listeria monocytogenes* (Bijlsma *et al.*, 2016). Według badań przeprowadzonych w Holandii ostatni z wymienionych czynników etiologicznych częściej występuje u pacjentów powyżej 50. roku życia oraz u osób z zaburzeniami odporności komórkowej. Rzadziej spotykane czynniki etiologiczne bakteryjnego zapalenia opon to: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, paciorkowce inne niż *S. pneumoniae* oraz pałeczki Gram-ujemne. W niektórych regionach świata dominuje określona etiologia choroby – przykładem są ogniska epidemiczne zakażeń *N. meningitidis* typu A w Afryce Subsaharyjskiej (Trotter *et al.*, 2017). Dzięki immunizacji ludności sytuacja w tym regionie, określanym jako *meningitis belt*, w ostatnich latach poprawiła się (Parikh *et al.*, 2020). Szpitalne bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może być powikłaniem operacji neurochirurgicznych (w tym zabiegów założenia układów zastawkowych komorowo-otrzewnowych, komorowych zewnętrznych lub lędźwiowych), urazów czaszki lub kręgosłupa z naruszeniem opon, a także nakłucia lędźwiowego (Tunkel *et al.*, 2017). Bakteriami często wywołującymi szpitalne zapalenie opon są gronkowce, pałeczki Gram-ujemne (w tym *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz bakterie z rodzajów *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*), a także paciorkowce inne niż *Streptococcus pneumoniae* (Heckenberg *et al.*, 2014), a w przypadku zapaleń opon występujących po urazach podstawy czaszki oraz po operacjach otorynolaryngologicznych – *Streptococcus pneumoniae* (Tunkel *et al.*, 2017). Niektóre bakterie (np. *Mycobacterium tuberculosis* i z rodzaju *Borrelia*) wywołują szczególną postać choroby – nieropne bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (Chusri *et al.*, 2018; Fiszer, 2004). Badanie ogólne PMR pozwala na potwierdzenie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a czynnik etiologiczny ustala się poprzez wykonanie badania mikroskopowego, posiewu PMR, posiewu krwi, lateksowego testu aglutynacji (pozwalającego wykryć antygeny *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*), badania reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) *monoplex* i *multiplex* oraz PCR czasu rzeczywistego (*real-time PCR*, RT-PCR) PMR (Leber *et al.*, 2016). Spośród

wymienionych badań ustalenie lekowrażliwości wykrytych patogenów umożliwiając posiewy. W przypadku podejrzenia etiologii meningokokowej możliwe jest również wykonanie badania mikrobiologicznego wycinka ze zmiany skórnej (Heckenberg *et al.*, 2014). Podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon są antybiotyki. Wybór empirycznej antybiotykoterapii zależy od najczęściej występujących patogenów w danej grupie wiekowej oraz od charakteru choroby. W przypadku pozaszpitalnego zapalenia opon u noworodków zaleca się empiryczne stosowanie aminopenicyliny w połączeniu z cefotaksymem lub aminoglikozydem, u pacjentów w wieku od 1. miesiąca do 50. roku życia – wankomycyny w połączeniu z ceftriaksonem lub cefotaksymem, a u osób powyżej 50. roku życia – wankomycyny w połączeniu z ampicyliną oraz ceftriaksonem lub cefotaksymem. Po uzyskaniu wyniku lekowrażliwości patogenu leczenie powinno zostać odpowiednio zmodyfikowane. Dodatkowo u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem noworodków, autorzy rekomendacji zalecają stosowanie deksametazonu (van de Beek *et al.*, 2016), który powinien zostać podany przed pierwszą dawką antybiotyku lub razem z nią (Klein *et al.*, 2023). W przypadku zakażenia szpitalnego zalecana jest empiryczna antybiotykoterapia z zastosowaniem wankomycyny w połączeniu z cefepimem, ceftazydymem lub meropenemem, gdyż wówczas najczęstszymi bakteriami wywołującymi chorobę są *Staphylococcus spp.* oraz pałeczki Gram-ujemne, w tym *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* oraz *Klebsiella pneumoniae* (Ippolito *et al.*, 2022). Autorzy zwracają uwagę na konieczność usunięcia w takim przypadku zakażonych uprzednio wszczepionych biomateriałów, takich jak zastawki komorowo-otrzewnowe. Dostępne są szczepionki przeciw bakteriom *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* (Narciso *et al.*, 2025; Parikh *et al.*, 2020; Slack *et al.*, 2021), a obecnie prowadzone są prace nad szczepionką przeciw *Borrelia spp.* (Hajdusek i Perner, 2025). Polskie szczegółowe rekomendacje dotyczące postępowania m.in. w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych są dostępne na stronie Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych ([www.pteilchz.org.pl](http://www.pteilchz.org.pl)), a także na stronie Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków ([www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)).

## WIRUSOWE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Zapadalność na wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wynosi od 0,26 do 17 przypadków na 100 000 osób rocznie, w zależności od populacji (McGill *et al.*, 2017). W badaniu przeprowadzonym w dorosłej populacji angielskiej w latach 2011–2014 zapadalność na wirusowe zapalenie opon wynosiła 2,73 przypadku na 100 000 osób rocznie (McGill *et al.*, 2018). Najczęstszymi wirusami wywołującymi wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u osób  $\geq 16$ . roku życia są enterowirusy, odpowiadające za 26%

przypadków, wirus opryszczki pospolitej HHV-2 (HSV-2), wywołujący 17% przypadków choroby, oraz wirus ospy wietrznej i półpaśca HHV-3 (VZV), odpowiedzialny za 8% przypadków (Kohil *et al.*, 2021; Kupila *et al.*, 2006). Badanie przeprowadzone w populacji greckiej wykazało, że enterowirusy stanowią najczęstszą etiologię wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych również w przypadku dzieci (Michos *et al.*, 2007). Należy także wspomnieć o wywołujących zapalenie opon wirusach przenoszonych przez wektory – komary (np. wirus Chikungunya, japońskie zapalenie mózgu) oraz kleszcze (np. wirus kleszczowego zapalenia mózgu, Powassan) (Kaiser, 2008; de Lima Cavalcanti *et al.*, 2022; Mendoza *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2022). Istnieje również pojęcie nawracającego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (tzw. zapalenie Mollareta), którego czynnikiem etiologicznym najczęściej jest wirus HSV-2 (Shalabi i Whitley, 2006). W badaniu ogólnym PMR w wirusowym zapaleniu opon w większości przypadków stwierdza się przewagę limfocytów; stężenie glukozy nie jest obniżone, a stężenie białka jest w normie lub nieznacznie podwyższone (Shahan *et al.*, 2021). Czynnikiem etiologicznym wirusowego zapalenia opon można ustalić, wykonując mające dużą wartość diagnostyczną badanie PCR PMR (*monoplex* lub *multiplex*), RT-PCR bądź badania serologiczne (Kohil *et al.*, 2021; Kupila *et al.*, 2006; Leber *et al.*, 2016; McGill *et al.*, 2017). W rzadkich przypadkach wykonuje się posiew wirusowy PMR. W przypadku podejrzenia etiologii enterowirusowej, przy braku możliwości zbadania PMR, według niektórych autorów dopuszczalne jest poszukiwanie czynnika etiologicznego metodą PCR w krwi, kale, materiale z gardła lub nosa (Kupila *et al.*, 2005). W początkowym okresie choroby wynik badania serologicznego w kierunku wirusa świnki, herpeswirusów, arbowirusów lub wirusa HIV może być negatywny. W związku z tym, w celu ustalenia etiologii zakażenia, zaleca się wykonanie badania drugiej próbki, pobranej po dwóch tygodniach od pierwszego oznaczenia (Kumar, 2005). Sekwencjonowanie nowej generacji nie jest rutynowo stosowane w diagnostyce wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (Kohil *et al.*, 2021; McGill *et al.*, 2017). W większości przypadków choroba ta nie wymaga leczenia etiotropowego, a jedynie objawowego (Kumar, 2005). Autorzy rekomendacji zalecają w niektórych przypadkach leczenie przeciwwirusowe: przy etiologii HSV – acyklowir, famcyklowir, walacyklowir, przy etiologii VZV – walacyklowir, przy etiologii CMV – gancyklowir oraz foskarnet, a przy etiologii HHV-6 – gancyklowir oraz walgancyklowir (Gundamraj i Hasbun, 2023). Istnieją szczepionki przeciw wirusom wywołującym neuroinfekcje, na przykład przeciw wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu (Pilz *et al.*, 2023).

## GRZYBICZE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Grzyby stanowią rzadką etiologię zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w krajach rozwiniętych. W badaniu

przeprowadzonym w Anglii i Walii częstość występowania grzybiczego zapalenia opon wynosiła 9 przypadków na 100 000 osób w ciągu ośmiu lat obserwacji (Pagliano *et al.*, 2020). Do grzybów wywołujących zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych należą: *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Candida*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*, *Exserohilum*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Schizophyllum*, *Sporothrix*, *Pseudallescheria* oraz *Histoplasma*. Trzy pierwsze spośród wymienionych patogenów mogą również wywołać zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (*meningoencephalitis*) (Corrêa-Moreira *et al.*, 2023; Górska *et al.*, 2018; McGinnis, 1983). Najczęstszą etiologią grzybiczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest *Cryptococcus* spp., a następnie *Candida* i *Histoplasma* (Górska *et al.*, 2018; Pagliano *et al.*, 2020). Grzybicze infekcje zazwyczaj występują u pacjentów z zaburzeniami odporności, w tym u osób zakażonych HIV, osób z zaburzeniami hematologicznymi, biorców przeszczepów, osób poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu oraz osób z chorobami przewlekłymi (Luckowitsch *et al.*, 2021). Zakażenia wywołane przez *Cryptococcus* należą do najczęstszych oportunistycznych infekcji u osób z HIV. Jednocześnie grzyby z rodzaju *Cryptococcus*, *Coccidioides* oraz *Histoplasma* mogą wywoływać choroby również u osób bez zaburzeń odporności (Górska *et al.*, 2018). Zarówno pacjenci immunokompetentni, jak i z zaburzeniami odporności mogą zostać zakażeni drogą jatrogenną (np. poprzez przeniesienie zakaźnego materiału podczas zabiegów neurochirurgicznych), a także w wyniku masywnej ekspozycji, np. w regionach endemicznych (Liu *et al.*, 2017; McCarthy *et al.*, 2014; Stockamp i Thompson, 2016). Postawienie diagnozy grzybiczego zapalenia opon odbywa się na podstawie obrazu klinicznego pacjenta, jego historii oraz wyniku badania ogólnego PMR. W przypadku etiologii *Cryptococcus* w PMR przeważają limfocyty, stężenie glukozy wynosi >40 mg/dl, a białka <40 mg/dl. Natomiast w zapaleniach wywołanych przez inne grzyby obserwuje się obniżone stężenie glukozy, stężenie białka w zakresie 50–250 mg/dl, a w początkowej fazie choroby przewagę komórek wielojądrzastych (Shahan *et al.*, 2021). W celu ustalenia czynnika etiologicznego stosuje się posiewy PMR, badania serologiczne (czułość tej metody to 38–92% w zależności od gatunku), wykrywanie antygenu w PMR lub surowicy (czułość 64–90%), badanie *monoplex* PCR (kokcydiodomykoza) oraz badanie mikroskopowe z wykorzystaniem barwienia kalkofluorem lub tuszem indyjskim (Corrêa-Moreira *et al.*, 2023; Cuesta *et al.*, 2024; De Pauw *et al.*, 2008; Gade *et al.*, 2015; Górska *et al.*, 2018; Irizarry, 2001; Johnson i Einstein, 2006; Kassis *et al.*, 2015; McNicholas *et al.*, 2012; Sánchez-Portocarrero *et al.*, 2000; da Silva *et al.*, 2016; Vucicevic *et al.*, 2010). W testach antygenowych stosowanych w diagnostyce zapalenia opon o etiologii grzybiczej poszukuje się składników ściany komórkowej danych grzybów – (1,3)- $\beta$ -D-glukanu w przypadku grzybów *Candida*, mannanu w przypadku *Candida* oraz galaktoksyłomannanu i glukuronoksyłomannanu w przypadku *Cryptococcus* (Schwartz *et al.*,

2018). Z uwagi na fakt, że (1,3)- $\beta$ -D-glukan jest składnikiem ściany komórkowej zarówno grzybów *Candida*, jak i *Aspergillus* oraz kilku innych grzybów, test wykrywający (1,3)- $\beta$ -D-glukan w surowicy nie jest swoistym markerem inwazyjnej kandydozy (Pappas *et al.*, 2016). Ponadto w diagnostyce zapalenia opon o etiologii *Histoplasma* testy antygenowe (oparte na wykrywaniu swoistych antygenów) oraz serologiczne (oparte na wykrywaniu swoistych przeciwciał) mogą wykazywać reakcje krzyżowe z grzybami *Blastomyces* spp. oraz *Coccidioides* spp. (Schwartz *et al.*, 2018; Wheat *et al.*, 2016). Podobnie testy antygenowe stosowane w diagnostyce zakażeń *Blastomyces* wykazują reakcje krzyżowe z grzybami *Histoplasma* (Connolly *et al.*, 2012). W diagnostyce kryptokokowego zapalenia opon uznaną metodą jest wykrywanie kryptokokowego polisacharydowego antygeny otoczkowego w surowicy lub PMR za pomocą antygenowego testu aglutynacji (Williamson *et al.*, 2017). Z kolei w diagnostyce zapalenia opon o etiologii *Coccidioides* test wykrywający antygeny tych grzybów w PMR charakteryzuje się czułością 93% i swoistością 100% (Kassir *et al.*, 2015). Posiewy krwi mogą być przydatnym narzędziem diagnostycznym, szczególnie w zakażeniach wywołanych przez *Candida*, choć możliwe jest również wyizolowanie *Histoplasma* lub *Cryptococcus* z krwi (Górska *et al.*, 2018). W diagnostyce etiologii *Cryptococcus* wykorzystywane są także testy *multiplex* PCR (Leber *et al.*, 2016). Do innych metod diagnostycznych stosowanych w identyfikacji czynnika etiologicznego grzybiczego zapalenia opon należą fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (*fluorescent in situ hybridisation*, FISH), amplifikacja kwasów nukleinowych oparta na sekwencjonowaniu (*nucleic acid sequence based amplification*, NASBA) oraz oparta na spektrometrii metoda laserowej jonizacji próbki wspomaganą matrycą z detektorem czasu przelotu (*matrix-assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry*, MALDI-TOF MS). W trakcie opracowywania jest również metoda polegająca na amplifikacji sekwencji *Candida* spp. w krwi, które wywołują sygnał T2 rezonansu magnetycznego (Arvanitis *et al.*, 2014). Leczenie grzybiczego zapalenia opon zależy od czynnika etiologicznego i powinno być oparte na oznaczonej lekowności wykrytych patogenów (Schwartz *et al.*, 2018). Lekami stosowanymi w zapaleniu opon wywołanym przez *Cryptococcus* są amfoterycyna liposomalna w połączeniu z flucytozyną (Williamson *et al.*, 2017). W przypadku etiologii *Coccidioides* skutecznym lekiem jest flukonazol (Galgiani *et al.*, 2016). W zapaleniach spowodowanych przez *Candida* autorzy rekomendacji zalecają stosowanie amfoterycyny liposomalnej w połączeniu z flucytozyną w początkowej fazie terapii (Groll *et al.*, 2000; Pappas *et al.*, 2016). Zastosowanie w tym rodzaju zakażenia znajdują również azole, zwłaszcza jako terapia typu *step-down* (Johnson i Kauffman, 2003; Pappas *et al.*, 2016). Trimetoprim-sulfametoksazol – lek przeciwbakteryjny – stosowany jest w leczeniu zapalenia opon wywołanego przez *Paracoccidioides* (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). W przypadku choroby wywołanej przez *Blastomyces*

leczenie rozpoczyna się od liposomalnej amfoterycyny B, a jako terapię *step-down* stosuje się flukonazol, worykonazol lub itraconazol (Chapman *et al.*, 2008). Gdy zapalenie wywołane jest przez grzyby z rodzaju *Histoplasma*, autorzy rekomendacji zalecają liposomalną amfoterycynę B w fazie początkowej, a jako terapię *step-down* – itraconazol (Wheat *et al.*, 2007).

## PASOŻYTNICZE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Pasożytnicze zapalenie opon może być spowodowane zarażeniem *Angiostrongylus cantonensis*, występującym głównie w Azji Południowo-Wschodniej oraz w Oceanii, stanowiącym najczęstszą przyczynę tzw. eozynofilowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, *Gnathostoma spinigerum*, występującym głównie w Azji Południowo-Wschodniej, Ameryce Centralnej i Południowej, a także *Baylisascaris procyonis*, spotykanym na terenie Ameryki Północnej (Bärtschi *et al.*, 2004; Górgolas *et al.*, 2003; Herman *et al.*, 2009; Lo Re i Gluckman, 2001; Luessi *et al.*, 2009; Malvy *et al.*, 2008; Ramirez-Avila *et al.*, 2009; Sircar *et al.*, 2016). Wstępne rozpoznanie zapalenia opon o etiologii *Angiostrongylus* często opiera się na obrazie klinicznym, wywiadzie dotyczącym podróży w rejony endemiczne oraz obecności wysokiego odsetka eozynofili w badaniu ogólnym PMR oraz we krwi (Lo Re i Gluckman, 2003). *Angiostrongylus* może być zidentyfikowany z użyciem badania ELISA, immunochromatografii i badania PCR, choć badanie ELISA nie jest wystarczająco dokładne do identyfikacji patogenu w PMR niemowląt (McBride *et al.*, 2017; Sircar *et al.*, 2016; Somboonpatarakun *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2019). Możliwe jest również wykorzystanie metod sekwencjonowania nowej generacji (Xie *et al.*, 2019; Zou *et al.*, 2020). Rozpoznanie zapalenia opon wywołanego przez *Gnathostoma* również często opiera się na obrazie klinicznym, historii podróży i wykryciu wysokiego odsetka eozynofili w PMR i krwi, choć eozynofilia nie zawsze jest obecna (Rusnak and Lucey, 1993). W identyfikacji *Gnathostoma* użyteczność wykazują badania ELISA, korzysta się również z metod Western blot (Lo Re i Gluckman, 2002; Nuchprayoon *et al.*, 2003). Badanie ELISA oparte na rekombinowanych antygenach cechuje się wysoką swoistością i czułością w diagnostyce zarażeń wywołanych przez *Baylisascaris procyonis* (Dangoudoubiyam *et al.*, 2011). Dodatkowo w badaniu ogólnym PMR w przypadku etiologii pasożytniczej stężenie białka jest zwykle podwyższone, natomiast stężenie glukozy pozostaje w normie (Shahan *et al.*, 2021). W leczeniu zapalenia opon wywołanego przez *Angiostrongylus* lekiem z wyboru jest albendazol (Ramirez-Avila *et al.*, 2009). W przeciwieństwie do postaci skórnej zarażenia *Gnathostoma*, w której stosuje się albendazol i iwermektynę, leczenie zapalenia opon o tej etiologii ma charakter głównie wspierający (Ramirez-Avila *et al.*, 2009). W leczeniu infekcji wywołanych przez *Baylisascaris* lub przy podejrzeniu takiej etiologii autorzy opracowań zalecają

stosowanie albendazolu jako jedyne leku lub w połączeniu ze steroidami (Graeff-Teixeira *et al.*, 2016).

## BAKTERYJNE ZAPALENIE MÓZGU

Zapalenie mózgu definiuje się jako proces zapalny toczący się w tkance mózgowej, współistniejący z klinicznymi objawami dysfunkcji układu nerwowego (Tunkel *et al.*, 2008), takimi jak zaburzenia świadomości czy napady drgawek. Bakterie są rzadszym niż wirusy czynnikiem etiologicznym zapalenia mózgu (Granerod *et al.*, 2010; Mailles i Stahl, 2009; Maillet *et al.*, 2018). Do bakterii mogących wywołać tę chorobę należą krętki (takie jak *Treponema*, *Leptospira* lub *Borrelia*) (Bertrand *et al.*, 2017; Otto *et al.*, 2007; Tyler, 2018), *Listeria monocytogenes* (Bertrand *et al.*, 2017; Mailles i Stahl, 2009; Shahid *et al.*, 2021), *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae* (Bertrand *et al.*, 2017; Granerod *et al.*, 2010; Mailles i Stahl, 2009; Maillet *et al.*, 2018), *Vibrio vulnificus* (Lee i Kim, 2021), *Tropheryma whipplei* (Bertrand *et al.*, 2017), *Salmonella* (Bertrand *et al.*, 2017), *Legionella pneumophila* (Hibino *et al.*, 2011) oraz *Rickettsia* (Moreno-Flagge *et al.*, 2009). Podstawową metodą stosowaną w rozpoznawaniu zapalenia mózgu (nie tylko o etiologii bakteryjnej) jest badanie obrazowe mózgu – tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jądrowy (Bertrand *et al.*, 2017). W celu identyfikacji bakterii wywołujących zapalenie mózgu wykorzystuje się następujące techniki: posiewy PMR, posiewy krwi, posiewy PMR i płwociny na podłożach do hodowli prątków gruźlicy, badania PCR *monoplex* i *multiplex* PMR oraz wymazu z gardła, a także badania serologiczne (Leber *et al.*, 2016; Maillet *et al.*, 2018), których wyniki zestawia się z charakterystycznym obrazem klinicznym oraz obrazem mózgowia w badaniach obrazowych. Opisano również przypadek zastosowania badania antygenowego w kierunku *Legionella pneumophila* w moczu u pacjenta z zapaleniem mózgu oraz encefalopatią (Hibino *et al.*, 2011). W przypadku podejrzenia etiologii gruźliczej pomocne bywa wykonanie badania obrazowego klatki piersiowej (Maillet *et al.*, 2018). W leczeniu bakteryjnego zapalenia mózgu stosuje się antybiotyki i steroidy, dobierane w zależności od etiologii i lekowrażliwości. Przykładowo w przypadku kiły OUN zaleca się stosowanie penicyliny G (Wu *et al.*, 2023), a w przypadku zapalenia mózgu o etiologii *Listeria* – antybiotyków β-laktamowych, takich jak ampicylina (Koopmans *et al.*, 2023).

## WIRUSOWE ZAPALENIE MÓZGU

Wirusy znacznie częściej niż bakterie wywołują zapalenie mózgu. W Stanach Zjednoczonych 7 na 100 000 osób rocznie jest hospitalizowanych z tego powodu. W połowie przypadków nie udaje się ustalić przyczyny, a wśród pacjentów ze znanym czynnikiem etiologicznym wirusy odpowiadają za 20–50% zachorowań (Tyler, 2018). W latach 1998–2005 w ramach California Encephalitis Project u 1570 pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia mózgu

potwierdzony lub prawdopodobny czynnik zakaźny został wskazany jedynie u 16% z nich, z czego 69% stanowiły wirusy (Glaser *et al.*, 2006). Poza ostrym wirusowym zapaleniem mózgu wyróżnia się ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), które, jak się przypuszcza, występuje najczęściej po przebiegu zakażenia wirusowego lub po szczepieniu i jest procesem demielinizacji o podłożu autoimmunologicznym. Choroba ta jest rozpoznawana na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu oraz wyników badań obrazowych (Koelman i Mateen, 2015). Wirusami wywołującymi ostre zapalenie mózgu są wirusy opryszczki, arbowirusy (takie jak wirus dengi, wirus gorączki Zachodniego Nilu, wirus kleszczowego zapalenia mózgu, wirus żółtej gorączki, Chikungunya, Powassan, wirus japońskiego zapalenia mózgu, wirus zapalenia mózgu Murray Valley, wirus zapalenia mózgu Saint Louis i inne), enterowirusy, parechowirusy, wirus świnki, wirus odry, wirus wścieklizny, wirus Ebola, należący do arenawirusów wirus LCMV (wirus limfocytarnego zapalenia splotu naczyniówkowego i opon mózgowo-rdzeniowych), wirusy z rodzaju *Henipavirus* (np. wirus Nipah), wirus zapalenia wątroby typu E oraz parwowirus B19 (Braddick *et al.*, 2023; Chiffi *et al.*, 2023; Piantadosi i Solomon, 2022; Tyler, 2018; Venkatesan i Murphy, 2018). W 50–75% przypadków wirusowego zapalenia mózgu czynnikiem etiologicznym jest wirus opryszczki, natomiast za większość pozostałych przypadków odpowiadają wirus ospy wietrznej i półpaśca, enterowirusy oraz arbowirusy (Tyler, 2018). Wirus HIV również może wywoływać zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (Ambrosioni *et al.*, 2017). W diagnostyce istotne jest przede wszystkim odróżnienie wirusowego zapalenia mózgu od jego autoimmunologicznej postaci, a także zapalenia mózgu wywołanego przez HSV od innych etiologii, ponieważ w przypadku tego czynnika sprawczego możliwe jest skuteczne leczenie, a jego wczesne wdrożenie ma zasadnicze znaczenie (Tyler, 2018; Venkatesan i Murphy, 2018). W celu identyfikacji czynnika sprawczego stosuje się badanie PCR (dla wirusów DNA) i RT-PCR (dla wirusów RNA) z PMR, wymazu z gardła lub nosogardła, śliny oraz stolca. Wykonywane są również testy serologiczne z PMR i surowicy, a w diagnostyce wścieklizny dodatkowo badania immunohistochemiczne oraz materiału z biopsji skóry tylnej części głowy z użyciem mikroskopu elektronowego (Tyler, 2018). W użyciu są także charakteryzujące się wysoką swoistością (powyżej 99,5%) i wysoką czułością (86–100%) panele *multiplex* PCR, wykrywające kwasy nukleinowe kilkunastu patogenów, jak również sekwencjonowanie nowej generacji PMR oraz materiału z biopsji mózgu (Leber *et al.*, 2016; Tyler, 2018). W przypadku rozpoznania lub podejrzenia opryszczkowej etiologii ostrego wirusowego zapalenia mózgu należy zastosować acyklowir (Aksamit, 2021). Niektórzy autorzy zalecają jego stosowanie przy każdym podejrzeniu ostrego wirusowego zapalenia mózgu (Tunkel *et al.*, 2008). Steroidy stosuje się natomiast w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia mózgu związanego z receptorami NMDA, występującego

po opryszczkowym zapaleniu mózgu. Niektóre wirusy mogą powodować zmiany w OUN inne niż zapalenie mózgu, jak ma to miejsce w przypadku wirusa JC, który wywołuje postępującą wielogniskową encefalopatię. Zgodnie z rekomendacjami Infectious Diseases Society of America w przypadku zakażenia wirusem JC zaleca się odwrócenie immunosupresji, a u pacjentów zakażonych wirusem HIV – rozpoczęcie intensywnej terapii antyretrowirusowej (Tunkel *et al.*, 2008). Zapalenia mózgu o innej etiologii wirusowej (np. wywołane przez arbowirusy) nie mają specyficznego leczenia, stosuje się jedynie leczenie wspomagające i objawowe, a pacjenci wymagają stałego monitorowania stanu zdrowia (Aksamit, 2021; Tyler, 2018).

## GRZYBICZE ZAPALENIE MÓZGU

Grzybami wywołującymi zapalenie mózgu są *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus*, *Mucor*, *Coccidioides*, *Histoplasma* oraz *Dematiaceus* (takie jak *Cladophialophora bantiana*, *Rhinochlamydia* spp., *Exophiala* spp.) (Moreno-Flagge *et al.*, 2009; Starkey *et al.*, 2014; Tauber *et al.*, 2014). W przypadku etiologii grzybiczej często opisuje się proces zapalny obejmujący nie tylko tkankę mózgową, ale także zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (Górska *et al.*, 2018). W diagnostyce wykorzystuje się badanie obrazowe mózgowia, a w celu określenia czynnika etiologicznego stosuje się badania PCR (*monoplex* i *multiplex*), testy antygenowe (wykonywane z PMR lub surowicy), metodę FISH, NASBA, MALDI-TOF MS, a także – uznawane za złoty standard – posiewy (PMR, zajętej tkanki i krwi) oraz badania histopatologiczne, cechujące się niestety niską czułością (Arvanitis *et al.*, 2014; Górska *et al.*, 2018). W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez grzyby *Candida* spp. oraz *Cryptococcus* spp. oraz w *meningoencephalitis* wywołanym przez te same patogeny, stosuje się te same leki przeciwgrzybicze. W przypadku etiologii *Aspergillus* spp. leczeniem pierwszoliniowym jest worykonazol, w przypadku etiologii *Mucor* – liposomalna amfoterycyna B. W grzybicach wywołanych przez grzyby *Dematiaceus* (*phaeohyphomycosis*), gdy leczenie zabiegowe jest niemożliwe, zaleca się worykonazol lub posakonazol albo terapię połączoną – triazol z echinokandyną oraz flucytozyną (Chowdhary *et al.*, 2014; Patterson *et al.*, 2016).

## PASOŻYTNICZE ZAPALENIE MÓZGU

Zapalenie mózgu może być wywołane również przez pasożyty, takie jak *Naegleria fowleri*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Schistosoma japonicum* oraz – głównie u osób z zaburzeniami odporności – przez *Toxoplasma gondii*, *Acanthamoeba* spp. oraz *Balamuthia mandrillaris*. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołują *Naegleria fowleri*, *Angiostrongylus cantonensis* oraz *Gnathostoma* spp. (Abdoli, 2019; Hara *et al.*, 2019; Nicoletti, 2020; Ross *et al.*, 2012). Metody stosowane w diagnostyce pasożytniczego zapalenia mózgu obejmują tomografię

komputerową i rezonans magnetyczny, a na określenie czynnika etiologicznego pozwalają badania mikroskopowe PMR, tkanki z biopsji mózgu oraz kału, a także badania serologiczne i badania PCR (*monoplex* i *multiplex*) (Hara *et al.*, 2019; Hill i Dubey, 2002; Nicoletti, 2020; Ross *et al.*, 2012; Schuster i Visvesvara, 2004). W przypadku etiologii *B. mandrillaris* nie powstały jeszcze rekomendacje dotyczące określonego leczenia; jednak wśród stosowanych leków wymienia się m.in. albendazol, flukonazol czy flucytozynę. Nie opracowano również standardowego leczenia zapalenia mózgu o etiologii *Acanthamoeba* spp. *Naegleria fowleri* wykazuje natomiast dużą wrażliwość na amfoterycynę B (Hara *et al.*, 2019; Schuster i Visvesvara, 2004). W leczeniu choroby o etiologii *Toxoplasma gondii* zastosowanie mają sulfadiazyna, pirymetamina, diaminodifenylosulfon, atowakwon, spiramycyna oraz klindamycyna (Hill i Dubey, 2002). Albendazol w połączeniu ze steroidami znajduje zastosowanie w leczeniu zapalenia mózgu wywołanego przez pasożyty *Toxocara*, natomiast w przypadku etiologii *Schistosoma* stosowane są prazykwantel, steroidy oraz leczenie zabiegowe (Nicoletti, 2020; Ross *et al.*, 2012). Mimo nazwy „malaria mózgowia” stan ten, wywołany przez pasożyty (zarodźce malarii), nie jest zapaleniem mózgu, a rozsianą encefalopatią i powikłaniem malarii, dlatego nie będzie tu omawiany (Idro *et al.*, 2010; Sarkar i Bhattacharya, 2008).

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; napisanie artykułu: MM. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: MP, DB, DP, AFD, AC, TL. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: MM, AB, TL.

### Piśmiennictwo

- Abdoli A: Parasitic encephalitis in immunocompetent individuals. *Lancet* 2019; 394: 914–915.
- Aksamit AJ Jr: Treatment of viral encephalitis. *Neurol Clin* 2021; 39: 197–207.
- Ambrosioni J, Artigues F, Nicolás D *et al.*: Neurological involvement in patients with acute/recent HIV-1 infection. A case-control study. *J Neurovirol* 2017; 23: 679–685.
- Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB *et al.*: Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 490–526.
- Bärtschi E, Bordmann G, Blum J *et al.*: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in Switzerland. *Infection* 2004; 32: 116–118.
- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O *et al.*: ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 Suppl 3: S37–S62.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L *et al.*: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849–1859.
- Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L *et al.*: MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Med Mal Infect* 2017; 47: 195–205.

- Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES et al.: Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 339–347.
- Boroń-Kaczmarek A, Wiercińska-Drapała A: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Vol. 1, PZWL, Warszawa 2022.
- Braddick M, O'Brien HM, Lim CK et al.: An integrated public health response to an outbreak of Murray Valley encephalitis virus infection during the 2022–2023 mosquito season in Victoria. *Front Public Health* 2023; 11: 1256149.
- Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA et al.: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1801–1812.
- Chiffi G, Grandgirard D, Leib SL et al.: Tick-borne encephalitis: a comprehensive review of the epidemiology, virology, and clinical picture. *Rev Med Virol* 2023; 33: e2470.
- Chowdhary A, Meis JF, Guarro J et al.: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 3: 47–75.
- Chusri S, Hortiwakul T, Sathaporn N et al.: Diagnostic scoring system for tuberculous meningitis among adult patients with non-suppurative and non-bacterial meningitis. *J Infect Chemother* 2018; 24: 648–653.
- Connolly P, Hage CA, Bariola JR et al.: Blastomyces dermatitidis antigen detection by quantitative enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 53–56.
- Corrêa-Moreira D, Castro R, da Costa GL et al.: Cerebrospinal fluid: a target of some fungi and an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2023; 118: e220251.
- Coyle PK: Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin* 1999; 17: 691–710.
- Cuesta G, Puerta-Alcalde P, Vergara A et al.: An assessment of a new rapid multiplex PCR assay for the diagnosis of meningoencephalitis. *Diagnosics (Basel)* 2024; 14: 802.
- Dangoudoubiyam S, Vemulapalli R, Ndao M et al.: Recombinant antigen-based enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of *Baylisascaris procyonis* larva migrans. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 1650–1655.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–1821.
- Escalante A, Stimmmer MM: Trimethoprim-sulfamethoxazole induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 800–802.
- Fiszler U: Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. *Przew Lek* 2004; 7: 36–42.
- Flisiak R: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Vol. 1, Czelej, Lublin 2020.
- Gade L, Grgurich DE, Kerkering TM et al.: Utility of real-time PCR for detection of *Exserohilum rostratum* in body and tissue fluids during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 618–625.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE et al.: 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e112–e146.
- Giovane RA, Lavender PD: Central nervous system infections. *Prim Care* 2018; 45: 505–518.
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ et al.: Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1565–1577.
- Górska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M: Neuroinfections caused by fungi. *Infection* 2018; 46: 443–459.
- Górgolas M, Santos-O'Connor F, Unzu AL et al.: Cutaneous and medullary gnathostomiasis in travelers to Mexico and Thailand. *J Travel Med* 2003; 10: 358–361.
- Graeff-Teixeira C, Morassutti AL, Kazacos KR: Update on baylisascariasis, a highly pathogenic zoonotic infection. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 375–399.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al.: Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multi-centre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–844.
- Groll AH, Giri N, Petraitis V et al.: Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182: 274–282.
- Gundamraj V, Hasbun R: Viral meningitis and encephalitis: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2023; 36: 177–185.
- Hajdusek O, Perner J: Lyme borreliosis vaccine VLA15 tested safe and immunogenic in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2025; 25: 951–952.
- Hall WA, Munakomi S: Ventriculitis. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2025–.
- Hara T, Yagita K, Sugita Y: Pathogenic free-living amoebic encephalitis in Japan. *Neuropathology* 2019; 39: 251–258.
- Heckenberg SG, Brouwer MC, van de Beek D: Bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1361–1375.
- Herman JS, Wall EC, van-Tulleken C et al.: Gnathostomiasis acquired by British tourists in Botswana. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 594–597.
- Hibino M, Hibi M, Akazawa K et al.: [A case of Legionnaires' pneumonia accompanied by clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) with transient altered mental status and cerebellar symptoms, which responded to treatment by antibiotics and corticosteroid]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011; 49: 651–657.
- Hill D, Dubey JP: *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 634–640.
- Idro R, Marsh K, John CC et al.: Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res* 2010; 68: 267–274.
- Ippolito M, Giarratano A, Cortegiani A: Healthcare-associated central nervous system infections. *Curr Opin Anaesthesiol* 2022; 35: 549–554.
- Irizarry L: Cryptococcal meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 413–426.
- Jayson GC, Howell A: Carcinomatous meningitis in solid tumours. *Ann Oncol* 1996; 7: 773–786.
- Johnson LB, Kauffman CA: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630–637.
- Johnson RH, Einstein HE: Coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 103–107.
- Jolles S, Sewell WA, Leighton C: Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 2000; 22: 215–226.
- Junga Z, Theeler B, Singla M: Infliximab-induced aseptic meningitis in a patient with Crohn's disease. *ACG Case Rep J* 2018; 5: e48.
- Kaiser R: Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 561–575.
- Kassis C, Zaidi S, Kuberski T et al.: Role of *Coccidioides* antigen testing in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1521–1526.
- Klein M, Abdel-Hadi C, Bühler R et al.: German guidelines on community-acquired acute bacterial meningitis in adults. *Neurol Res Pract* 2023; 5: 44.
- Koelman DL, Mateen FJ: Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol* 2015; 262: 2013–2024.
- Kohil A, Jemmeh S, Smatti MK et al.: Viral meningitis: an overview. *Arch Virol* 2021; 166: 335–345.
- Koopmans MM, Brouwer MC, Vázquez-Boland JA et al.: Human listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 2023; 36: e0006019.
- Kumar R: Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 57–63.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R et al.: Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 982–987.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R et al.: Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66: 75–80.

- Lafferty TE, DeHoratius RJ, Smith JB: Aseptic meningitis as a side effect of intravenous immune gammaglobulin. *J Rheumatol* 1997; 24: 2491–2492.
- Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM et al.: Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2251–2261.
- Lee YW, Kim JH: A case of *Vibrio vulnificus* infection presenting with fatal bacterial encephalitis. *J Clin Neurol* 2021; 17: 128–130.
- de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO et al.: A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. *Viruses* 2022; 14: 969.
- Liu Y, Feng M, Yao Y et al.: Cryptococcal meningitis after transnasal transsphenoidal pituitary microsurgery of ACTH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7124.
- Lo Re V 3<sup>rd</sup>, Gluckman SJ: Eosinophilic meningitis. *Am J Med* 2003; 114: 217–223.
- Lo Re V 3<sup>rd</sup>, Gluckman SJ: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in a returned traveler: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33: e112–115.
- Lo Re V 3<sup>rd</sup>, Gluckman SJ: Eosinophilic meningitis due to *Gnathostoma spinigerum*. *J Infect* 2002; 45: 117–120.
- Luckowitsch M, Rudolph H, Bohennek K et al.: Central nervous system mold infections in children with hematological malignancies: advances in diagnosis and treatment. *J Fungi (Basel)* 2021; 7: 168.
- Luessi F, Sollors J, Torzewski M et al.: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in Germany. *J Travel Med* 2009; 16: 292–294.
- Mailles A, Stahl JP: Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1838–1847.
- Maillet M, De Broucker T, Mailles A et al.: Cerebrospinal fluid lactate concentration and bacterial encephalitis diagnosis. *Med Mal Infect* 2018; 48: 396–402.
- Malvy D, Ezzedine K, Receveur MC et al.: Cluster of eosinophilic meningitis attributable to *Angiostrongylus cantonensis* infection in French policemen troop returning from the Pacific Islands. *Travel Med Infect Dis* 2008; 6: 301–304.
- Maniyar F, Rooney C, Lily O et al.: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome presenting as aseptic meningitis. *J Neurol* 2009; 256: 1190–1191.
- McBride A, Chau TTH, Hong NTT et al.: *Angiostrongylus cantonensis* is an important cause of eosinophilic meningitis in southern Vietnam. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1784–1787.
- McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN et al.: Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med* 2014; 371: 150–160.
- McGill F, Griffiths MJ, Solomon T: Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 248–256.
- McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ et al.: Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 992–1003.
- McGinnis MR: Detection of fungi in cerebrospinal fluid. *Am J Med* 1983; 75: 129–138.
- McNicholas S, McDermott H, Power L et al.: *Sporobolomyces roseus* in the cerebrospinal fluid of an immunocompetent patient – to treat or not to treat? *J Med Microbiol* 2012; 61: 295–296.
- Mendoza MA, Hass RM, Vaillant J et al.: Powassan virus encephalitis: a tertiary center experience. *Clin Infect Dis* 2024; 78: 80–89.
- Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C et al.: Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One* 2007; 2: e674.
- Moreno-Flagge N, Bayard V, Quirós E et al.: [Acute encephalitis. Neuropsychiatric manifestations as expression of influenza virus infection]. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 121–126.
- Moris G, Garcia-Monco JC: The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1185–1194.
- Narciso AR, Dookie R, Nannapaneni P et al.: *Streptococcus pneumoniae* epidemiology, pathogenesis and control. *Nat Rev Microbiol* 2025; 23: 256–271.
- Nicoletti A: Neurotoxocariasis. *Adv Parasitol* 2020; 109: 219–231.
- Nuchprayoon S, Sanprasert V, Suntravat M et al.: Study of specific IgG subclass antibodies for diagnosis of *Gnathostoma spinigerum*. *Parasitol Res* 2003; 91: 137–143.
- Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC et al.: Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0198772.
- Otto B, Hermans M, Seifried C et al.: [Neurosyphilis: important differential diagnosis of herpes simplex encephalitis]. *Nervenarzt* 2007; 78: 944–947.
- Pagliano P, Esposito S, Ascione T et al.: Burden of fungal meningitis. *Future Microbiol* 2020; 15: 469–472.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al.: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1–e50.
- Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA et al.: The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* 2020; 81: 483–498.
- Patterson TF, Thompson GR 3<sup>rd</sup>, Denning DW et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1–e60.
- Piantadosi A, Solomon IH: Powassan virus encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2022; 36: 671–688.
- Pilz A, Erber W, Schmitt HJ: Vaccine uptake in 20 countries in Europe 2020: focus on tick-borne encephalitis (TBE). *Ticks Tick Borne Dis* 2023; 14: 102059.
- Prusiner SB: Shattuck lecture – neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344: 1516–1526.
- Ramirez-Avila L, Slome S, Schuster FL et al.: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 322–327.
- Ross AG, McManus DP, Farrar J et al.: Neuroschistosomiasis. *J Neurol* 2012; 259: 22–32.
- Rusnak JM, Lucey DR: Clinical gnathostomiasis: case report and review of the English-language literature. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 33–50.
- Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O et al.: The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 169–179.
- Sarkar S, Bhattacharya P: Cerebral malaria caused by *Plasmodium vivax* in adult subjects. *Indian J Crit Care Med* 2008; 12: 204–205.
- Schuster FL, Visvesvara GS: Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. *Int J Parasitol* 2004; 34: 1001–1027.
- Schwartz S, Kontoyiannis DP, Harrison T et al.: Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2018; 17: 362–372.
- Shahan B, Choi EY, Nieves G: Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 2021; 103: 422–428.
- Shahid AD, Lu Y, Iqbal MA et al.: *Listeria monocytogenes* crosses blood brain barrier through Rho GTPases induced migration of macrophages and inflammatory interleukin expression. *Microb Pathog* 2021; 159: 105143.
- Shalabi M, Whitley RJ: Recurrent benign lymphocytic meningitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1194–1197.
- Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL et al.: Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50: 715–740.
- da Silva JF, de Oliveira HC, Marcos CM et al.: Advances and challenges in paracoccidioidomycosis serology caused by *Paracoccidioides* species complex: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 84: 87–94.
- Simms KM, Kortepeter C, Avigan M: Lamotrigine and aseptic meningitis. *Neurology* 2012; 78: 921–927.
- Sircar AD, Abanyie F, Blumberg D et al.: Raccoon roundworm infection associated with central nervous system disease and ocular disease – six states, 2013–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 930–933.
- Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K et al.: Invasive *Haemophilus influenzae* infections after 3 decades of Hib protein conjugate vaccine use. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34: e0002821.
- Somboonpatarakun C, Intapan PM, Sadaow L et al.: Development of an immunochromatographic device to detect antibodies for rapid diagnosis of human angiostrongyliasis. *Parasitology* 2020; 147: 194–198.

- Starkey J, Moritani T, Kirby P: MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clin Neuroradiol* 2014; 24: 217–230.
- Stockamp NW, Thompson GR 3<sup>rd</sup>: Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 229–246.
- Strady C, Ricciarelli A, Nasca S et al.: Carcinomatous meningitis and solid tumours. *Oncol Rep* 2000; 7: 203–207.
- Syed N, Saxena A, Hartley L: Investigating chronic meningitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94: 138–143.
- Tattevin P, Tchamgoué S, Belem A et al.: Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175: 475–480.
- Tauber SC, Eiffert H, Kellner S et al.: Fungal encephalitis in human autopsy cases is associated with extensive neuronal damage but only minimal repair. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 610–627.
- Trotter CL, Lingani C, Fernandez K et al.: Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 867–872.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC et al.: The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303–327.
- Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: e34–e65.
- Tyler KL: Acute viral encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 379: 557566.
- Ulrich A, Weiler S, Weller M et al.: Cetuximab induced aseptic meningitis. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 1061–1063.
- Venkatesan A, Murphy OC: Viral encephalitis. *Neurol Clin* 2018; 36: 705–724.
- Vucicevic D, Blair JE, Binnicker MJ et al.: The utility of *Coccidioides* polymerase chain reaction testing in the clinical setting. *Mycopathologia* 2010; 170: 345–351.
- Wang LP, Yuan Y, Liu YL et al.: Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: a nationwide active surveillance study. *Lancet Reg Health West Pac* 2022; 20: 100361.
- Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC et al.: Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 207–227.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB et al.: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807–825.
- Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA et al.: Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 13–24.
- Wu S, Ye F, Wang Y et al.: Neurosyphilis: insights into its pathogenesis, susceptibility, diagnosis, treatment, and prevention. *Front Neurol* 2023; 14: 1340321.
- Xie M, Zhou Z, Guo S et al.: Next-generation sequencing specifies *Angiostrongylus* eosinophilic meningoencephalitis in infants: two case reports. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16985.
- Zou Y, Guan H, Wu H et al.: Angiostrongyliasis detected by next-generation sequencing in a ELISA-negative eosinophilic meningitis: a case report. *Int J Infect Dis* 2020; 97: 177–179.