Primárna pneumokoková peritonitída s fulminantným priebehom

Benjamín Tolmáči, Jiří Klein, Peter Žuffa, Alona Řehulková

Chirurgické oddělení Krajské nemocnice T. Bati, Zlín

Úvod: Primárna peritonitída predstavuje zápal peritoneálnej dutiny bez jasného intraabdominálneho zdroja infekcie. Je súčasťou diferenciálnej diagnostiky náhlych príhod brušných a môže byť potencionálne život ohrozujúca. Pneumokoky boli častým patogénom spôsobujúcim primárnu peritonitídu hlavne v preantibiotickej ére, v súčasnosti sú vyvolávajúcim agens skôr zriedka. U dospelých sa pneumokoková peritonitída vyskytuje hlavne u pacientov s predisponujúcimi faktormi, akým je napríklad cirhóza pečene s ascitom. V zdravej populácii je táto diagnóza vzácna a diagnostika je preto náročná, nevyhnutné je v prvom rade vylúčiť sekundárnu peritonitídu.

Kazuistika: V našom článku prezentujeme prípad 36-ročnej ženy, osem týždňov po pôrode per vias naturales, ktorá bola prijatá na naše oddelenie pre náhle vzniknuté difúzne bolesti brucha s obrazom septického stavu. Kontrastná počítačová tomografia (CT) abdomenu nenašla patológiu vysvetľujúcu stav pacientky. Zaviedla sa širokospektrálna antibiotická liečba a indikovaná bola laparotómia, pri ktorej sa takisto nenašiel zdroj infekcie, intraabdominálne bol prítomný hnisavý nezapáchajúci výpotok, peroperačne bola vykonaná toaleta dutiny brušnej s lavážou antiseptikom. Kultivácia priniesla monobakteriálny nález *Streptococcus pneumoniae*. Pri pokračujúcej antibiotickej liečbe a laváži sa stav pacientky po chirurgickej revízii postupne znormalizoval.

Záver: Primárna pneumokoková peritonitída je v zdravej dospeljej populácii ťažko diagnostikovateľná, imituje sekundárnu peritonitídu, od ktorej musí byť odlíšená. Vo väčšine prípadov je klinické odlíšenie bez operačnej intervencie nemožné. Chirurgická liečba má v diagnostickom i terapeutickom procese primárnej pneumokokovej peritonitídy dôležitú úlohu, rovnako ako správna antibiotická terapia. V rámci diferenciálnej diagnostiky by sa na diagnózu primárnej peritonitídy nemalo zabúdať.

Kľúčové slová: náhla príhoda brušná, primárna peritonitída, *Streptococcus pneumoniae*, invazívne pneumokokové ochorenie, chirurgická liečba.

Primary pneumococcal peritonitis with a fulminant course

Introduction: Primary peritonitis is an inflammation of the peritoneal cavity in the absence of a localized intra-abdominal source. It is included in the differential diagnosis of acute abdomen and can be potentially life-threatening. Pneumococci were a frequent pathogen causing primary peritonitis especially in the preantibiotic era. Nowadays, they act as an uncommon primary pathogen. Pneumococcal peritonitis in adults is more frequently seen in cases of liver cirrhosis with ascites and other pre-existing conditions. Primary pneumococcal peritonitis is uncommon in healthy individuals and therefore its diagnosis is difficult. Secondary peritonitis has to be excluded.

Case report: A 36-year-old woman was admitted to our surgery department with symptoms of severe sepsis. She reported a sudden onset of diffuse abdominal pain and was eight weeks after delivery per vias naturales. A computed tomography scan of the abdomen with intravenous contrast has not demonstrated any pathology explaining the condition of our patient. Empiric anti-microbial therapy with broad-spectrum antibiotics was commenced and a laparotomy was performed, which also did not reveal any source of infection. Purulent odorless fluid was found in the peritoneal cavity. Peritoneal lavage with an antiseptic was performed. Cultures from peritoneal fluid demonstrated a monobacterial growth of *Streptococcus pneumoniae*.

The condition of our patient improved after continued adequate antibiotic therapy and lavage.

Conclusion: Primary pneumococcal peritonitis is difficult to diagnose in healthy individuals, since it is mimicking secondary peritonitis that has to be excluded. A clinical diagnose without surgical intervention is impossible in most cases. Surgical treatment has an important role in both the diagnosis and management of primary pneumococcal peritonitis, same as adequate antibiotic therapy. Primary peritonitis should be a part of the differential diagnosis of patients presenting with acute abdominal pain.

Key words: acute abdomen, primary peritonitis, *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, surgical treatment.

Úvod

Primárna peritonitída je difúzny zápal peritoneálnej dutiny pri primárne nepostihnutých intra- a retroperitoneálnych orgánoch (1). Postihuje hlavne pacientov s predisponujúcimi faktormi, akými sú cirhóza pečene s ascitom, autoimunitné ochorenia, imunosupresívne stavy, hyposplenizmus/asplenizmus alebo nefrotický syndróm, v zdravej populácii sa vyskytuje vzácné (2). Bakteriálna infekcia ascitickej tekutiny bez zistiteľného chirurgicky liečiteľného zdroja infekcie sa nazýva spontánna bakteriálna peritonitída (SBP) a je častou a závažnou komplikáciou u pacientov s cirhózou pečene (3).

Najčastejším etiologickým agens primárnych peritonitíd sú gram-negatívne baktérie, asociácia s grampozitívnymi baktériami, okrem enterokokov, je zriedkavejšia (4). Pneumokoky sú však známym agens vyvolávajúcim primárnu peritonitídu, u detí je táto diagnóza známa viac než sto rokov (2).

Kazuistika

36-ročná pacientka bez interných komorbidít, v minulosti po apendektómii, pred ôsmimi týždňami po spontánnom pôrode per vias naturales, puerperium bez komplikácií, bola prijatá na gynekologické oddelenie pre náhle vzniknuté, tri hodiny trvajúce bolesti v epigastriu s iradiáciou do oboch lumbálnych krajín. Pri prijatí C-reaktívny proteín (CRP) 3 mg/l, leukocyty $11,2 \times 10^9$, inak laboratórne bez pozoruhodností, gynekologický náález bol v norme. Po troch hodinách hospitalizácie podpisuje negatívny reverz pre osobné dôvody.

Na druhý deň bola pacientka privezená posádkou rýchlej záchrannej služby na internú ambulanciu pre zhoršujúce sa bolesti brucha, febrílie okolo 38 °C, opakované zvracanie a hnačkovitú stolicu. Na internej ambulancii afebrilná, tlak 110/80 mmHg, pravidelná srdečná frekvencia 128/min, udržiava antalgickú polohu v ľahu, udáva výrazné zhoršenie bolesti pri pohybe, klinicky brucho so známami peritoneálneho dráždenia – výrazne palpačne i poklepovo bolestivé s napínaním.

Laboratórne elevácia CRP na 528 mg/l, prokalcitonín 28,95 µg/l, laktát 3,6 mmol/l, leukocyty $4,3 \times 10^9$, takisto predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) 37s, aPTT pomer (aPTT-R) 1,41, znížený protrombínový čas (PT) 44,3% a PT pomer (PT-R) 1,55.

Röntgenové (RTG) vyšetrenie hrudníku nezobrazilo patológiu, na RTG brucha náález niekoľkých tenkých kľúčiek mierne nadhraničnej šírky zakončené stagnačnými hladinami.

S vyššie popísaným nálezom bola pacientka prijatá cez chirurgickú ambulanciu na chirurgické oddelenie, empiricky sa nasadila antibiotická terapia meropenem + gentamicin + metronidazol. Indikovalo sa akútne CT vyšetrenie brucha s podaním intravenózne kontrastnej látky, ktoré

však príčinu sepsy a akútneho brucha neodhalilo, popísaný bol náález dilatácie tenkého čreva bez príčiny dilatácie, bez známk pneumopertonea, v malej panve malé množstvo voľnej tekutiny.

Pre výrazný klinický a laboratórny náález z diagnostických rozpakov bola pacientka indikovaná k chirurgickej revízii dutiny brušnej z laparotómie, zvažovaná bola aj možnosť laparoskopického prístupu, avšak septický stav pacientky nás donútil k urgentnej laparotómii. Pred operáciou bola pre prehlbujúce sa známky septického šoku s hypotenziou 90/60 mmHg a tachykardiou 130/min preložená na jednotku intenzívnej starostlivosti. Pacientka dobre reagovala na bolus tekutín, koagulačné parametre boli korigované podaním protrombínového komplexu a čerstvej mrazenej plazmy.

Pri operácii bol v dutine brušnej náález nezapáchajúceho hnisavého výpotku s maximom v malej panve, celkovo okolo 300 ml, inak všetky orgány vrátane gynekologických boli bez známk patológie, vykonala sa laváž dutiny brušnej so zavedením drenáže.

Sekundárna peritonitída bola diagnostickou laparotómiou vylúčená, pre suspektnú primárnu peritonitídu sa odobrali hemokultúry, ktoré však ostali sterilné, sérologické vyšetrenie moči odhalilo pozitívny antigén *Streptococcus pneumoniae*. Aeróbna kultivácia hnisu odoslaného z operačného sálu potvrdila monobakteriálnu infekciu komunitného kmeňa mukózneho *Streptococcus pneumoniae* citlivého na penicilín. S výsledkom citlivosti bola po konzultácii s antibiotickým centrom zmenená antibiotická terapia cielene na cefalosporín V. generácie ceftarolín + metronidazol.

Pacientka dobre reagovala na antibiotickú a podpornú terapiu, laboratórne postupne regredovali hodnoty CRP a prokalcitonínu, celkový stav pacientky sa zlepšoval. Priebeh hospitalizácie po chirurgickej revízii bol bez pozoruhodností. Pacientka bola v dobrom stave prepustená do ambulantnej starostlivosti 8. pooperačný deň.

Diskusia

Streptococcus pneumoniae je bežný grampozitívny patogén spojený s vysokou celosvetovou morbiditou a mortalitou, vo svete je najčastejšou príčinou komunitnej pneumónie a druhou najčastejšou príčinou purulentnej meningitídy (5). Primárna pneumokoková peritonitída nie je bežným prejavom pneumokokovej infekcie, ale je potencionálne život ohrozujúca (6). V preantibiotickej ére bola táto diagnóza omnoho častejšia, u detí predstavovala 8–10% náhlych príhod brušných, čo takisto súvisí s 10–100x vyššou incidenciou pneumokokovej pneumónie v porovnaní so súčasnosťou (2, 7). Zníženie incidencie primárnej pneumokokovej peritonitídy u detí po nástupe antibiotickej terapie referuje Fowler (8) vo svojom článku, kde popisuje 50 prípadov pri-

márnej pneumokokovej peritonitídy od 1925 do 1955 a iba 6 prípadov od 1956 do roku 1970. Na nižšej incidencii pneumokokových infekcií sa takisto spolupodieľa plošné zavedenie očkovania konjugovanou polysacharidovou vakcínou u detí, spočiatku 7-valentnou vakcínou a napokon v roku 2010 vakcínou proti trinástim sérotypom *Streptococcus pneumoniae*. Imunizácia detí má nepriamy efekt aj na dospelú populáciu v rámci komunitnej imunity (9). Plošné očkovanie totiž vedie k nižšiemu výskytu asymptomatickej kolonizácie sliznice nazofaryngu (tzv. nosičstvo) a okrem toho pozorujeme výrazný pokles rezistencie pneumokokov k antibiotikám vrátane penicilínu (10, 11). Sérotypov je známych 97, väčšinu infekcií u ľudí vyvoláva približne 20 až 30 sérotypov, ktoré vykazujú významnú invazivitu. Dostupnými vakcínami môžeme pokryť maximálne 23 sérotypov pneumokokov a to ideálne kombináciou 13-valentnej konjugovanej vakcíny, ktorá zanecháva dlhodobú imunitu a má výborné dáta o bezpečnosti aj účinnosti, a 23-valentnou polysacharidovou vakcínou. To však znamená, že aj očkovaný jedinec môže ochoriť invazívnym pneumokokovým ochorením (IPO) (12).

Primárna pneumokoková peritonitída patrí medzi IPO, ktoré najčastejšie postihuje malé deti do 5 rokov veku a seniorov starších ako 65 rokov. IPO definujeme ako závažné ochorenie s laboratórnym dôkazom pneumokoka z klinického materiálu, ktorý je za normálnych podmienok sterilný. V roku 2019 bolo v Českej republike evidovaných 483 prípadov IPO, celková chorobnosť bola 4,5/100 000 obyvateľov, vekovo špecifická chorobnosť u detí pod jeden rok sa oproti roku 2018 zvýšila z 8,8/100 000 obyvateľov na hodnotu 9,7/100 000 obyvateľov, vo vekovej skupine 1–4 roky mala v roku 2019 hodnotu 4,4/100 000 obyvateľov (v roku 2018 3,4/100 000 obyvateľov). Celková chorobnosť vo vekovej skupine nad 65 rokov dosiahla 12,8/100 000 obyvateľov. Celková smrtnosť mala v roku 2019 hodnotu 18%, čo je takisto ako v roku 2018 (13).

Dugi et al. (7) rozdelil primárnu pneumokokovú peritonitídu na dve skupiny, prvá ako komplikácia preexistujúcej peritoneálnej abnormality, akou je ascites, a druhá ako vznikajúca de novo u zdravých pacientov. V prvom prípade teda môžeme hovoriť o spontánnej bakteriálnej peritonitíde. V 75 % je spontánna bakteriálna peritonitída spôsobená fakultatívne anaeróbnymi mikroorganizmami črevnej mikrofóry (najmä *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, pomenej *Enterobacter*), v 25 % *Streptococcus sp.* a enterokokmi, čiže grampozitívnymi kokmi (3).

Patofyziológia týchto dvoch skupín primárnej pneumokokovej peritonitídy nie je stále úplne objasnená. Pneumokoky primárne kolonizujú horné dýchacie cesty vrátane paranasálnych dutín a stredoušnej dutiny, takisto boli popísané prípady kolonizácie vaginálnej sliznice a aj intrauterinného telieska. Predpokladá sa teda, že pneumokoky spôsobujú infekciu peritoneálnej dutiny hematogénnym presunom, ascendentnou cestou cez pohlavnú sústavu u žien alebo prestupom pri infekcii intraabdominálneho orgánu (2, 6, 7, 14).

Primárna pneumokoková peritonitída bez predisponujúcich faktorov je u zdravých dospelých ľudí vzácna diagnóza. Vyskytuje sa takmer výhradne u žien a preto je predpokladanou cestou vstupu infekcie práve ženská pohlavná sústava (2, 4, 7). Ako už bolo uvedené, *Streptococcus pneumoniae* môže byť komenzálom vaginálnej flóry, vzniku ascendentnej infekcie napomáha intrauterinné teliesko či vaginálny pôrod (7, 15), ako ukazuje aj naša kazuistika. Hematogénny presun zo vzdialeného

ložiska, akým je zápal pľúc, môže byť takisto príčinou, tieto prípady sú však referované zriedka (2). Našu pacientku mohol k tak ťažkému priebehu infekcie disponovať aj fyziologický imunodeficit, týkajúci sa predovšetkým bunečnej imunity, v gravidite a v skorom postpartálnom období.

Z hľadiska diagnostiky primárnej pneumokokovej peritonitídy neexistujú jednoznačné príznaky alebo ich súbor, ktoré môžu napomôcť v stanovení správnej diagnózy. Diagnostika u zdravých ľudí je preto náročná. Klinický obraz je nešpecifický, prejavmi sú bolesti brucha v hypogastriu, febrílie a palpačná bolestivosť brucha pri vyšetrení, priebeh môže byť až s obrazom septického stavu. Diferenciálna diagnostika zahŕňa akútnu apendicitídu, zápalové ochorenie panvy či divertikulitídu (4). Klinické stanovenie diagnózy primárnej pneumokokovej peritonitídy je väčšinou bez laparotómie nemožné (16). Kultivácia a sérotypizácia *Streptococcus pneumoniae* môže byť pri prebiehajúcej antibiotickej terapii náročná, v súčasnosti však môžeme využiť aj možnosť diagnostiky pneumokoka v peritoneálnej tekutine prostredníctvom polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (14, 17). Vzhľadom k početnosti sa myslí častejšie na sekundárnu peritonitídu, ak by sa zaviedlo plošné vyšetrenie antigénu pneumokokov v moči u peritoneálnych pacientov, mohlo by to výrazne diagnostiku urýchliť, spresniť a viesť k cielenejšej antibiotickej liečbe.

Z hľadiska terapeutického postupu je v prvom rade potrebné vylúčiť sekundárnu peritonitídu, čomu v súčasnosti napomáha negatívny nález na CT vyšetrení. Základom manažmentu primárnej pneumokokovej peritonitídy je kombinácia antibiotickej terapie a správne načasovanej chirurgickej revízie. Pri vylúčení sekundárnej peritonitídy a miernom priebehu je doporučená antibiotická terapia. U pacientov nereagujúcich na antibiotickú terapiu alebo pri septickom stave či fulminantnom priebehu so septickým šokom je chirurgická revízia správnym prístupom (2, 4). Alternatívnou možnosťou k otvorenému prístupu je laparoskopický prístup s peritoneálnou lavážou a drenážou (16).

Empirická antibiotická terapia do získania výsledkov kultivácie a citlivosti sa odráža od lokálnej situácie s ohľadom na surveillance antibiotickej rezistencie pneumokokov. Vo svete už boli identifikované multirezistentné kmene *Streptococcus pneumoniae* s rôznou prevalenciou výskytu (2, 4). V Českej republike pozorujeme klesajúci trend výskytu rezistencie k penicilínu a naopak narastajúcu rezistenciu k makrolidom, v roku 2017 bola rezistencia k penicilínu u pneumokokov zaznamenaná v 1,2% prípadov (18). V krajinách s nízkym výskytom penicilínovej rezistencie, akou je aj Česká republika, predstavujú penicilíny antibiotikum voľby. V krajinách kde je prevalencia rezistentných pneumokokov vysoká, sú antibiotikami voľby cefalosporíny tretej generácie (2). V prípade našej pacientky sa vy kultivoval pneumokok citlivý na penicilín, ale antibiotická liečba nebola deeskalovaná kvôli rozhodnutiu konzultovaného antibiotického centra, ktoré odporučilo liečbu cefalosporínmi V. generácie.

Samotná manifestácia pneumokokovej infekcie v podobe IPO (pneumónia s bakteriémiou, meningitída, primárna pneumokoková sepsa či primárna bakteriálna peritonitída so septickým stavom) by mala automaticky znamenať nutnosť očkovania daného pacienta po stabilizácii stavu, aby sa predišlo ďalšej atake IPO spôsobenej iným sérotypom (19).

Odporúčania pre prax:

- Plošné zavedenie screeningového testu na prítomnosť antigénu *Streptococcus pneumoniae* v moči u pacientov s peritonitídou by mohlo urýchliť stanovenie tejto vzácnej diagnózy a viesť k rýchlejšiemu začatiu cielej terapie
- Jediniec, ktorý prekonal IPO, musí byť považovaný za vysoko rizikového ohľadom recidívy, a preto by mal byť automaticky očkovaný dostupnými vakcínami proti pneumokokom
- Dostupnou kombináciou konjugovanej a polysacharidovej vakcíny proti pneumokokom môžeme riziko rozvoja IPO výrazne znížiť, nie však úplne eliminovať

- Očkovanie proti pneumokokom preukázateľne znižuje výskyt asymptomatickej kolonizácie slizníc horných ciest dýchacích v populácii a aj výskyt rezistencie pneumokokov k antibiotikám

Záver

Primárna pneumokoková peritonitída je u pacientov bez ascitu či imunodeficiencie vzácnou diagnózou. V zdravej populácii sa vyskytuje hlavne u žien, vzniká najčastejšie ascendentnou cestou z pohlavnej sústavy. Pre svoje nešpecifické známky je náročne diagnostikovateľná, imituje iné klinické jednotky. Základom manažmentu primárnej pneumokokovej peritonitídy je správne načasovaná chirurgická intervencia spojená s adekvátnou antibiotickou terapiou, vďaka ktorým je prognóza tejto diagnózy dobrá.

LITERATÚRA

1. Gürlich R, Adámková V, Ulrych J, et al. Základní principy diagnostiky a léčby sekundární peritonitidy – doporučení odborníků s podporou SJS. Rozhl. Chir., 2014; 93(6): 334–352.
2. Hemsley C, Eykyn SJ. Pneumococcal peritonitis in previously healthy adults: case report nad review. Clin Infect Dis. 1998; 27(2): 376–379. doi: 10.1086/514670.
3. Šenkeříková R, Fraňková S, Šperl J, et al. Spontánní bakteriální peritonitida. Vnitř Lék 2015; 61(2): 134–140.
4. Cortese F, Fransvea P, Saputelli A, et al. Streptococcus pneumoniae primary peritonitis mimicking acute appendicitis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2019; 13(1): 126. doi: 10.1186/s13256-019-2038-3.
5. Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin Respir Crit Care Med. 2005; 26(6): 563–574. DOI: 10.1055/s-2005-925523.
6. Capdevilla O, Pallares R, Grau I et al. Pneumococcal peritonitis in adult patients: report of 64 cases with special reference to emergence of antibiotic resistance. Arch Intern Med. 2001; 161(14): 1742–1748. DOI: 10.1001/archinte.161.14.1742.
7. Dugi DD 3rd, Musher DM, Clarridge JE 3rd et al. Intraabdominal infection due to Streptococcus pneumoniae. Medicine (Baltimore). 2001; 80(4): 236–244. doi: 10.1097/00005792-200107000-00002.
8. Fowler R. – Primary peritonitis: changing aspects 1956–1970. Aust Paediatr J. 1971; 7(2): 73–83.
9. Ricketson LJ, Conradi NG, Vanderkooi OG et al. Changes in the nature and severity of invasive pneumococcal disease in children before and after the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine programs in Calgary, Canada. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37(1): 22–27. doi: 10.1097/INF.0000000000001709.
10. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. Proc Natl Acad Sci USA. 2018; 115(51): 12896–12901. doi: 10.1073/pnas.1721095115.
11. Løvlie A, Vestreheim DF, Aaberge IS, Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV 13. BMC Infect Dis. 2020; 20(1): 29. doi: 10.1186/s12879-019-4754-0.
12. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. Clin Microbiol Rev. 2015; 28(3): 871–899. doi: 10.1128/CMR.00024-15.
13. Kozáková J, Okonji Z, Klímová M, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2019. Zprávy CEM (SZU, Praha) 2019; 28(7): 277–282.
14. Sendi P, Moser Schaub EM, Nirgianakis K, et al. An uncommon site of Streptococcus pneumoniae colonization leading to recurrent pneumococcal disease. Open Forum Infect Dis. 2016; 4(1): ofw257. doi: 10.1093/ofid/ofw257 eCollection Winter 2017.
15. Westh H, Skibsted L, Korner B. Streptococcus pneumoniae infections of the female genital tract and in the newborn child. Rev Infect Dis. 1990; 12(3): 416–422. doi: 10.1093/clinids/12.3.416.
16. Farooq A, Ammori BJ. Laparoscopic diagnosis and management of primary bacterial peritonitis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2005; 15(1): 36–37. doi: 10.1097/01.sle.000148464.31652.5d.
17. Jarovsky D, Grodzicki Ambrus T, Galvão Gurgel M, Jenné Mimica M, Volpe Arnoni M, Almeida FJ, Palazzi Sáfadi MA, Naaman Berezin E. Jarovsky D, et al. Spontaneous pneumococcal peritonitis diagnosed by qPCR IDCases. 2019; 15: e00489. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00489.
18. Mališová L, Urbášková P, Jakubů V, et al. Surveillance antibiotické rezistence u Streptococcus pneumoniae v České republice, výsledky respirační studie za roky 2010–2017. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2019; 68(2): 75–81.
19. 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): S37–62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.