Profilul etiologic și clinic al meningitelor infecțioase internate în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

Emanoil Ceașu¹, Simin-Aysel Florescu¹, Maria Nica¹, Sebastian Smădu², Daniel Codreanu², Corina Oprea², Ana Maria Dascălu², Cristiana Oprea¹, Ștefan Lazăr¹, Corneliu Popescu¹, Alma Kosa², Petre I. Calistru¹

¹Disciplina Boli Infecțioase II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

REZUMAT

Meningitele infecțioase sunt afecțiuni severe cu evoluție rapid nefavorabilă în cazul întârzierii aplicării tratamentului corect.

Obiective. Prezentarea aspectelor clinice și paraclinice (laborator) ale pacienților suspecți de meningită, internați în perioada 2014-2017 la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”.

Metode. Au fost incluși în studiu pacienții care prezentau semne și simptome de meningită acută conform definiției de caz. Valorile clinice și paraclinice au fost înregistrate într-o bază de date care ulterior a fost prelucrată statistic pentru identificarea diferențelor semnificative statistic între grupul infectat și grupul celor confirmați de meningită și între diferitele subgrupuri din cadrul celor confirmați de meningită.

Rezultate. Dintre cele 96 de cazuri de meningite infecțioase confirmate, 53 (54%) de cazuri au fost virale, 31 (32%) bacteriene, 12 cazuri de meningită tuberculoasă, 1 caz de meningită fungică. Au fost identificate diferențe semnificative statistic între variabilele clinice și paraclinice și etiologia meningitei.

Cuvinte cheie: meningita, diagnostic diferențial, puncție lombară

INTRODUCERE

Infecțiile sistemului nervos central, indiferent de etiologia lor (virală, bacteriană, fungică), rămân o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. Într-un studiu observațional asupra cauzelor mortalității în spitalul nostru, pe o perioadă de 2 ani, am înregistrat o mortalitate de 11,8% din cauza infecțiilor sistemului nervos central (1). Sechelele meningitelor variază în funcție de etiologie și vîrstă, cele mai frecvente fiind cele din sfera auditivă, întâlnite cu precădere după meningita pneumococică (până

la 30% dintre pacienți rămân cu sechele auditive) și, mai rar, deficiențele motorii, epilepsia sau retardul psihic (3-4% dintre pacienți) (2).

Etiologia meningitelor infecțioase este bacteriană, virală, fungică sau parazitară. În cazul meningitei acute bacteriene, diagnosticul rapid și instituirea precoce a tratamentului scad semnificativ riscul decesului și al complicațiilor ulterioare. Meningita virală beneficiază de tratament etiologic numai în cazul infecției cu virusuri herpetice, în toate celelalte etiologii tratamentul este doar patogenetic și simptomatic (3).

Algoritmul suspiciunii de meningită la copii și adulți constă în realizarea următorilor pași (4):

1. Examinarea clinică, care identifică semne și simptome indicatoare de meningită.
2. În cazul unei suspiciuni de meningită acută, se face puncția lombară pentru obținerea lichidului cefalorahidian (LCR), care va fi analizat inițial la locul recoltării (aspect limpede sau tulbure) și ulterior în laborator pentru a decela prezența leucocitelor, hematiilor, proteinelor, glicorahiei respectiv clorurorahiei. Efectuarea colorației Gram pentru evidențierea prezenței bacteriilor.
3. Hemocultura și alte analize de sânge (hemoleucograma completă, respectiv biochimie, serologie).

La pacienții la care exista suspiciunea clinica de hipertensiune intracraniană (tumori sau abcese cerebrale etc.) se efectuează examenul fundului de ochi și/sau tomografia computerizată înaintea efectuării puncției lombare (4).

Dacă sunt disponibile, tehnicile de investigație moleculară sunt de un real ajutor: multitarget PCR pentru detectarea prezenței bacteriilor patogene în LCR, cu un răspuns rapid în mai puțin de 3 ore (5), iar pentru detectarea enterovirusurilor și a altor virusuri cu tropism pentru sistemul nervos în mai puțin de 2 ore (5).

MATERIALE ȘI METODE

Un studiu observațional, aprobat de Comisia de Etică Independentă, a fost desfășurat la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș” din București, în cadrul proiectului de cercetare nr. 35/2014_PN-II-PT-PCCA-2013-4-1836, finanțat de UEFISCDI, în perioada 2014-2017. Au fost incluși în studiu toți pacienții care s-au prezen-

tat la spital cu suspiciunea clinică de meningită și la care s-a obținut consimțământul informat (pentru copii și pacienții comatoși – de la aparținători).

Criteriile de includere în studiu au fost clinice (6,7,8), epidemiologice și de laborator (8).

Datele clinice și paraclinice au fost colectate în sistemul informațional al clinicii și în baza de date a proiectului de cercetare, de unde au fost ulterior extrase și prelucrate statistic cu programul IBM-SPSS statistics v. 20. Variabilele numerice au fost analizate prin *t*-test, iar variabilele categoriale prin testul *chi*-pătrat. Variabilele numerice sunt exprimate ca medie plus interval de încredere 95%. Valoarea prag pentru semnificația statistică este $p < 0.05$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost înrolați în studiu 175 de pacienți, dintre care la 78 (44%) diagnosticul de meningită a fost infirmat, iar la 97 de pacienți (55%) a fost confirmat. Dintre pacienții diagnosticați cu meningită, 53 (55%) au avut meningită virală, 31 (32%) – meningită bacteriană, 12 (12%) – meningită tuberculoasă și un pacient (1%) – meningită criptococică.

În cadrul analizei comparative între grupul reprezentat de cazurile neconfirmate de meningită și cel al celor confirmate, diferențe semnificative statistice s-au identificat atât la semne și simptome, cât și la investigațiile paraclinice ale probelor biologice. Astfel, dintre semne și simptome, diferențe semnificative statistice s-au înregistrat pentru:

- cefalee: 78% dintre cei confirmați față de 60% dintre cei suspicioși clinic și neconfirmați în urma examenului LCR ($p = 0,009$) și
- redoare de ceafă: 56% la confirmați față de 40% suspiciuni neconfirmate ($p = 0,036$).

Celelalte semne clinice, cum ar fi vărsături, fotofobie și febră, au fost prezente în proporții aproximativ similare în cele două grupuri (Tabelul 2).

TABELUL 1. Modificările LCR sugestive pentru diagnosticul etiologic al meningitelor.

Cauzele meningitei	Aspectul LCR	Nr leucocite (celule/mm ³ /10 ⁶ celule/l)	Tipul de celule predominant	Glucoză în LCR (normal $\geq 0,5$)	Proteine (g/l) (normal 0,2-0,4)
Virală	Limpede	50-1.000	Mononucleare (pot fi și neutrofile în stadiul timpuriu al bolii)	normală	0,4-0,8
Bacteriană	LCR tulbure sau opalescent	100-5.000 sau peste 5.000	Neutrofile (mononuclearele pot apărea după antibioterapie sau în faza de debut)	<0,5 Hipoglicorahie	0,5-2 Hiperalbuminorahie
Tuberculoasă	clar sau serocitrin	50-300	Mononucleare, monomorfe, mici	<0,3	0,5-3
Criptococică (fungică)	clar	20-500	Mononucleare	<0,5	0,5-3

TABELUL 2. Caracteristici demografice, clinice și paraclinice ale pacienților suspicioși/confirmați cu meningită

Variabila N=175	Suspicioși/infirmați (n=78)	M (b, v, mTB*, mF**) (n=97)	p value
Vârsta (95%CI)	19,04 (14,46-23,62)	25,44 (20,83-30,06)	0,055
Sexul (M/F)	44/34	50/47	0,521
SEMNE ȘI SIMPTOME			
Febră, n (%)	54 (81)	79 (69)	0,060
Cefalee, n (%)	47 (60)	76 (78)	0,009
Redoare de ceafă, n (%)	31 (40)	54 (56)	0,036
Vărsături, n (%)	35 (45)	43 (45)	0,943
Fotofobie, n (%)	11 (14)	10 (10)	0,443
INVESTIGAȚII PARACLINICE			
Analize din LCR			
Albumină (95%CI)	0,181 (0,132-0,231)	0,964 (0,693-1,236)	<0,001
Glicorahie (95%CI)	1,621 (0,275-3,519)	0,811 (0,291-1,330)	0,374
Clorurorahie (95%CI)	7,291 (7,198-7,384)	7,203 (7,080-7,327)	0,267
Proteine totale (95%CI)	0,313 (0,233-0,394)	1,569 (1,125-2,013)	<0,001
Elemente (95%CI)	35,99 (1,73-73,70)	2924,8 (1039,3-4819,3)	0,007
Reacția Pandy (95%CI)	0,28 (0,08-0,48)	2,35 (2,00-2,70)	<0,001
Procent PMN (95%CI)	4,00 (4,52-12,52)	54,46 (44,74-64,18)	0,007
Analize din sânge			
VSH (95%CI)	23,32 (16,94-29,70)	31,07 (25,38-36,76)	0,074
Leucocite (95%CI)	9.207 (8.134-10.279)	12.209 (10.979-13.434)	0,001
Neutrofile (95%CI)	6.888 (5.970-7.806)	9.663 (8.541-10.784)	<0,001
Linfocite (95%CI)	1.612 (1.358-1.865)	1.653 (1.349-1.957)	0,840
Monocite (95%CI)	655 (552-757)	663 (566-760)	0,901
Eozinofile (95%CI)	66 (32-99)	35 (19-51)	0,079
CRP (95%CI)	3,87 (2,39-5,34)	4,53 (2,9-6,1)	0,563
Creatinină (95%CI)	0,601 (0,539-0,663)	0,684 (0,607-0,762)	0,114
ALT/TGP (95%CI)	29,72 (23,35-36,08)	30,74 (25,21-36,27)	0,809
Glicemie (95%CI)	88,51 (75,92-101,11)	109,71 (96,02-123,40)	0,028

*mTB – meningită tuberculoasă, **mF – meningită fungică

La analiza lichidului cefalorahidian obținut în urma puncției lombare, s-au găsit diferențe semnificative statistic la:

- albumină, cu albuminorahie crescută la cei confirmați față de cei neconfirmați, 0,964 g/l față de 0,181 g/l cu $p < 0,001$,
- proteine totale, 1,569 g/L față de 0,313 g/l, cu $p < 0,001$,
- elemente nucleate: 2.954,8 /ml față de 35,99 /ml, $p = 0,007$,
- reacția Pandy: 2,35 față de 0,28, $p < 0,001$ și prezența polimorfonuclearelor în procentaj crescut 54,46% față de doar 4,00%, $p = 0,007$.

La analizele efectuate pe probele de sânge, valori diferite semnificative statistic s-au constatat pentru:

- leucocite: 12.209/μl la cei confirmați față de 9.207/μl la cei neconfirmați, $p = 0,001$
- polimorfonucleare neutrofile: 9.663/μl la cei confirmați față de 6.888/ μl la cei neconfirmați, $p < 0,001$

- glicemia: 109,71mg/dl la cei confirmați față de 88,51mg/dl la cei neconfirmați, $p = 0,028$.

Celelalte aspecte sangvine investigate nu au prezentat diferențe semnificative statistic (tabelul 2).

La analiza statistică comparativă a variabilelor grupate în funcție de etiologia meningitei, meningită bacteriană sau meningită virală, s-au găsit diferențe semnificativ statistic atât la caracteristicile demografice (vârsta), cât și la caracteristicile LCR-ului și ale sângelui analizat. Nu s-au găsit simptome și semne clinice care să difere semnificativ statistic în cele două subgrupuri (Tabelul 3).

Astfel, dintre *variabilele demografice*, **media de vârstă** a pacienților cu meningită virală a fost 16,57 ani față de 36,61 ani la pacienții cu meningită bacteriană, $p < 0,001$.

La *analiza LCR-ului*:

- **albuminorahia** a fost mai crescută semnificativ în meningita bacteriană 1,705 g/l comparativ cu 0,541 g/l cu meningită virală ($p < 0,001$),

- **proteinele totale** 2,854 g/l în meningita bacteriană față de 0,839 g/l în meningita virală ($p < 0,001$),
- **reacția Pandy** 3,68 la meningita bacteriană comparativ cu 1,42 la meningita virală, respectiv
- **procentul polimorfonuclearelor** în meningită bacteriană a fost 76,48% față de 33,12% la meningită virală, valoarea p fiind la cele două $< 0,001$
- **glicorahia** a fost mai crescută în meningita virală față de meningita bacteriană (0,662 g/l față de 0,457 g/l, $p < 0,001$).

Analizele sangvine au prezentat un tipar de valori mult crescute (chiar și de peste 9 ori) la proteina C reactivă (CRP) pentru pacienții cu meningită bacteriană comparativ cu pacienții cu meningită virală (Tabelul 3).

Astfel, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a avut valoarea medie 46,04 mm/h la paci-

enții cu meningită bacteriană comparativ cu 19,33 mm/h la cei cu meningită virală ($p < 0,001$) **numărul de leucocite** a fost 16.654 / μ L la pacienții cu meningită bacteriană față de 9.984/ μ L la cei cu meningită virală, $p < 0,001$. De asemenea, se disting valori crescute la **CRP**, **creatinină** și **neutrofile**, diferențele având semnificație statistică mare ($p < 0,001$). Creșterea creatininei, observată la momentul diagnosticului, poate fi explicată de deshidratarea secundară febrei asociate.

DISCUȚII

În urma analizei comparative se constată că există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește manifestările clinice (semne și simptome) respectiv valorile investigațiilor de laborator în grupul pacienților care s-au prezentat la spital și au fost infirmați de meningită față de cei care au fost confirmați ulterior. Astfel, se constată că 40% din-

TABELUL 3. Caracteristici demografice, clinice și paraclinice ale pacienților în funcție de etiologie: meningită bacteriană sau meningită virală (cazurile de meningită tuberculoasă și meningită excluse din analiză deoarece sunt în număr mic)

Variabila N=84	MB (n=31)	MV (n=53)	P value
Vârsta (95%CI)	36,61 (28,23-45,00)	16,57 (11,28-21,85)	<0,001
Sexul (M/F)	17/14	29/24	0,991
Durata de internare (95%CI)	15,58 (12,57-18,59)	11,72 (10,75-12,68)	0,004
SEMNE ȘI SIMPTOME			
Febră, n (%)	29 (93)	41 (77)	0,055
Cefalee, n (%)	22 (71)	45 (85)	0,125
Redoare de ceafă, n (%)	23 (74)	28 (53)	0,053
Vărsături, n (%)	10 (32)	27 (51)	0,096
Fotofobie, n (%)	3 (10)	6 (11)	0,814
INVESTIGAȚII PARACLINICE			
Analize din LCR			
Albumină (95%CI)	1,705 (1,091-2,319)	0,541 (0,251-0,831)	<0,001
Glicorahie (95%CI)	0,457 (0,347-0,567)	0,662 (0,604-0,719)	<0,001
Clorurorahie (95%CI)	7,27 (7,07-7,48)	7,16 (6,99-7,33)	0,492
Proteine totale (95%CI)	2,854 (1,789-3,918)	0,839 (0,426-1,251)	<0,001
Elemente (95%CI)	5.951 (2.594-9.308)	1.725 (1.058-4.508)	0,058
Reacția Pandy (95%CI)	3,68 (3,29-4,06)	1,42 (0,99-1,84)	<0,001
Procent PMN (95%CI)	76,48 (65,50-87,46)	33,12 (21,08-45,15)	<0,001
Analize din sânge			
VSH (95%CI)	46,04 (33,98-58,10)	19,33 (15,37-23,29)	<0,001
Leucocite (95%CI)	16.654 (14.267-19.040)	9.984 (8.992-10.976)	<0,001
Neutrofile (95%CI)	14.131 (11.838-16.423)	7.486 (6.592-8.379)	<0,001
Limfocite (95%CI)	1.674 (1.065-2.284)	1.643(1.297-1.991)	0,925
Monocite (95%CI)	765 (598-931)	564 (445-682)	0,046
Eozinofile (95%CI)	20 (0,32-39,61)	38 (13,11-62,33)	0,308
CRP (95%CI)	11,49(7,51-15,47)	1,23 (0,58-1,87)	<0,001
Creatinină (95%CI)	0,960 (0,80-1,11)	0,527 (0,45-0,60)	<0,001
ALT/TGP (95%CI)	34,97 (26,24-43,69)	23,78 (19,91-26,09)	0,002
Glicemie (95%CI)	141,02 (108,75-173,29)	96,49 (81,50-111,49)	0,005

tre semne și simptome diferă, cefaleea și redoarea de ceafă rămânând semne distinctive, rezultat concordant cu literatura (4). La cazurile confirmate de meningită, la analiza pe subgrupe, meningita bacteriană față de meningita virală, semnele și simptomele nu mai prezintă un tipar distinctiv pentru un grup sau celălalt.

La analiza LCR-ului, 5 dintre cei 7 parametri (71%) sunt modificați, la grupul bolnavilor de meningită acest aspect indicând și confirmând încă o dată (9) că LCR-ul este produsul biologic de primă importanță care ajută la stabilirea diagnosticului de meningită.

De asemenea, parametrii LCR-ului sunt indicatori rapizi și siguri de discriminare (sau diferențiere) între o meningită bacteriană și o meningită virală deoarece, după cum indică studiul nostru, există diferențe semnificative statistic la 5 dintre cei 7 parametri analizați.

Analiza valorilor constantelor sangvine nu a indicat diferențe relevante între pacienții infirmați și cei confirmați de meningită, doar 3 (30%) dintre cei 10 parametri prezentând valori crescute la grupul celor confirmați, valori concordante cu literatura (10).

Valorile sangvine diferă la 8 (80%) dintre cei 10 parametri investigați atunci când s-au comparat subgrupurile de meningită bacteriană cu meningită virală, valorile fiind mult crescute în meningita bacteriană.

Menționăm că, în cadrul proiectului de cercetare finanțat prin platforma UEFISCDI, pe lângă studiul meningitelor prezentate la spital în perioada 2014-2017, s-a urmărit și identificarea unor factori clinici

(semne și simptome) și paraclinici (analize de laborator) maximum predictivi pentru punerea unui diagnostic rapid, care să ghideze atitudinea adecvată ulterioară în cel mai scurt timp posibil, mai ales în secțiile și unitățile clinice care nu au specificitate de boli infecțioase și facilitatea de laborator anexată cu funcționare în regim de permanență.

CONCLUZII

- Examenul LCR este un element-cheie în diagnosticul de meningită și în diferențierea etiologiei virale sau bacteriene a meningitelor;
- În meningitele bacteriene, parametrii sanguini ai inflamației au valori net crescute față de cele din meningitele virale.

LIMITĂRI

Rezultatele studiului nu pot fi extrapolate la eșantioane mai mari sau la populația generală de bolnavi de meningită, deoarece se bazează pe un număr relativ mic de cazuri prezentate într-un singur centru clinic.

PERSPECTIVE

Introducerea unui algoritm sau dispozitiv medical poate să ghideze – cu o acuratețe mare și rapid – diagnosticul de meningită acută și diferențial între meningitele bacteriene și meningitele virale, evitându-se efectele negative ale întârzierii diagnosticului de certitudine și astfel să se instituie cât mai rapid tratamentul antibiotic util în meningita bacteriană și inutil în meningita virală.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared