

PARTICULARITĂȚILE MENINGITEI TUBERCULOASE LA PERSOANELE CU INFECȚIE HIV/SIDA

Dr. L. Giubelan*, Dr. A. Cupșa*, Dr. I. Diaconescu*,
Dr. Florentina Dumitrescu*, Dr. Amalia Romanescu**,
Dr. A.A. Jadan**

*Disciplina Boli Infecțioase, U.M.F. din Craiova
**Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. V. Babeș“,
Craiova

REZUMAT

Coinfecția HIV-tuberculoză pare să nu modifice manifestările clinico-paraclinice asociate meningitei bacilare, dar în privința evoluției există date contradictorii în literatura de specialitate.

Obiective: identificarea particularităților clinico-paraclinice și evolutive ale meningitelor tuberculoase înregistrate la bolnavii cu infecție HIV/SIDA versus pacienții fără alte asocieri comorbide subiacente.

Material și metodă: studiu retrospectiv ce analizează datele a 8 pacienți cu dublă infecție HIV-tuberculoză meningeală - vârstă mediană 14 ani (limite 6-41 ani), raport femei/bărbați = 5/3, raport copii/adulți = 5/3, în stadiu de SIDA, 6 urmând tratament antiretroviral - prin comparație cu cele ale unui lot martor de 11 bolnavi fără patologie subiacentă asociată - vârstă mediană 20 ani (limite 4-58 ani), raport femei/bărbați = 5/6, raport copii/adulți = 4/7.

Rezultate: dintre simptomele de debut febra este prezentă într-un procent mai mare la pacienții neinfecțați cu HIV ($p = 0,038$); durata acestora, după inițierea TSS, nu diferă semnificativ statistic la cele două loturi; bolnavii cu infecție HIV prezintă valori mai scăzute ale hemoglobinei ($p = 0,0004$), numărului de leucocite ($p < 0,0001$), numărului de elemente în LCR ($p < 0,0001$) și proteinozahiei ($p < 0,0001$); comparativ cu lotul martor; nu sunt observate diferențe în ceea ce privește numărul zilelor de spitalizare, rezoluția meningitei, procentul de sechelaritate sau deces.

Concluzii: reacția febrilă este mai rar întâlnită la pacienții diagnosticați cu meningită tuberculoasă coinfectați cu HIV (în stadiul de SIDA), comparativ cu persoanele fără asocieri comorbide. Infecția HIV/SIDA se asociază cu valori scăzute ale hemoglobinei, numărului de leucocite circulante, numărului de celule din LCR și proteinozahiei la pacienții diagnosticați cu meningită bacilară. Din punct de vedere evolutiv nu sunt deosebiri marcante între grupul persoanelor HIV infectate și cel al pacienților fără altă patologie subiacentă.

Cuvinte cheie: HIV, meningită tuberculoasă, LCR

ABSTRACT

Coinfection HIV-tuberculosis seems not to alter signs and symptoms related to the tuberculous meningitis, but regarding the evolution of the diseases there are conflicting data in the literature.

Objective: to identify clinical and evolutive particularities of tuberculous meningitis encountered in HIV infected persons vs patients without known comorbidities.

Methods: retrospective study analysing data from 8 patients with HIV and tuberculous meningitis - median age 14 years (limits 6-41 years), female/male ratio = 5/3, children/adults ratio = 5/3, all classified as AIDS, 6 following antiretroviral treatment - and comparing with data from 11 persons with tuberculous meningitis but with no other comorbidities - median age 20 years (limits 4-58 years), female/male ratio = 5/6, children/adults ratio = 4/7.

Results: at the beginning of the tuberculous meningitis, fever is more frequently encountered in HIV non-infected persons ($p = 0.038$); duration of signs and symptoms does not differ significantly between the two groups after initiation of DOT; HIV infected patients does have lower haemoglobin ($p = 0.0004$) and leukocytes level ($p < 0.0001$), cells number ($p < 0.0001$) as well as protein level into the CSF ($p < 0.0001$); there is no statistical difference between the two groups concerning days of hospitalization, resolution of meningitis, repercussion or death ratio.

Conclusion: fever is less frequent encountered in HIV-infected persons (classified as AIDS) with tuberculous meningitis; it was also noted lower level of haemoglobin, leukocytes, cells number and protein level into the CSF. Evolution of tuberculous meningitis does not differ significantly between the two studied groups.

Key words: HIV, tuberculous meningitis, CSF

INTRODUCERE

Tuberculoza este una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel mondial. În România incidența maladiei atinge niveluri înalte (135,6 cazuri noi/100.000 locuitori

în 2003), inclusiv la grupa de vârstă 0-14 ani (41,7 cazuri noi la 100.000 locuitori în 2003) [15], numărul de copii diagnosticați cu infecție bacilară reflectând cazurile cu transmisie recentă [7].

Cele două maladii au fuzionat într-o pandemie cu efecte sinergice [8, 13], interferență HIV asupra tuberculozei manifestându-se pe multiple planuri: creșterea numărului de cazuri de TBC, creșterea riscului de non-aderență la tratament pentru grupuri populaționale speciale (consumatori de substanțe recreaționale, indivizi cu venituri sub limita de subzistență, etc), interferențe farmacologice între medicamentele utilizate pentru tratamentul celor două infecții [7, 8].

Meningita tuberculoasă constituie o urgență medicală, dar diagnosticul acesteia este dificil (mai ales în stadiul de SIDA al infecției cu HIV [11]), decizia de inițiere a tratamentului antibacilar (TSS) bazându-se în primul rând pe date clinice, examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) și rezultate imagistice; datele microbiologice pot fi absente sau parvin cu întârziere [10, 16, 18].

Coinfecția HIV-tuberculoză pare să nu modifice manifestările clinico-paraclinice asociate meningitei bacilare, dar în privința evoluției există date contradictorii în literatura de specialitate [2, 5, 9, 14, 16, 17, 19].

OBIECTIVE

Studiul își propune să identifice particularitățile clinico-paraclinice și evolutive ale meningitelor tuberculoase înregistrate la indivizii bolnavii cu infecție HIV/SIDA versus pacienții fără alte asocieri morbide subiacente.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul analizează retrospectiv elementele clinico-paraclinice și evolutive ale celor 8 pacienți infectați cu HIV și diagnosticați cu meningită tuberculoasă, înregistrați în baza de date a Centrului Regional de Monitorizare și Evaluare a

Infecției HIV/SIDA, Craiova, în perioada 01.01.1996 – 30.06.2006.

Lotul martor este alcătuit din 11 pacienții diagnosticați cu meningită bacilară, neinfecțați cu HIV și fără alte asocieri morbide, internați în perioada 01.01 – 30.06.2006 în Clinica de Boli Infecțioase a Spitalului „V. Babeș” – Craiova.

Diagnosticul de meningită tuberculoasă s-a bazat pe elementele patologice ale LCR corelate cu datele anamnestice, microbiologice, imagistice și pe răspunsul la tratamentul antibacilar.

Apariția meningitei tuberculoase la pacienții HIV infectați, în tratament antiretroviral (TARV) a fost considerată eșec clinic al schemei terapeutice.

Comparațiile statistice se bazează pe determinarea parametrului p (Fisher's exact test) cu ajutorul programului EPI 6, pragul de semnificație statistică fiind sub 0,05.

REZULTATE

Datele demografice ale celor două grupuri populaționale studiate sunt prezentate comparativ în tabelul 1.

În tabelul 2 sunt înregistrate datele clinico-evolutive legate de infecția cu HIV pentru grupul populațional corespunzător.

S-a procedat la compararea elementelor de diagnostic clinic prezente la internarea pacienților și la înregistrarea numărului de zile de evoluție a semnelor/simptomelor analizate, după inițierea tratamentului strict supravegheat (TSS), datele fiind prezentate comparativ în tabelul 3.

Antecedentele celor două grupuri populaționale diferă. Astfel doar un pacient HIV infectat (12,5%) a fost diagnosticat anterior cu tuberculoză pulmonară comparativ cu 4 pacienți din lotul martor (36,4%). Similar, un pacient HIV+ (12,5%) a fost în contact cu un alt bolnav diagnosticat cu

	HIV +	HIV -
Nr. Pacienți	8	11
Repartiție funcție de sex (F = feminin; M = masculin)	5F (62,5%) + 3M (37,5%)	5F (45,5%) + 6M (54,5%)
Repartiție funcție de mediul de proveniență (U = urban; R = rural)	2U (25%) + 6R (75%)	4U (36,3%) + 7R (63,7%)
Copii/Adulți	5/3	4/7
Vârsta - valoare mediană (limite)		
- copii	13 (6-14) ani	7 (4-12) ani
- adulți	16 (16-41) ani	29 (19-58) ani
- total	14 (6-41) ani	20 (4-58) ani

Tabelul 1.
Datele demografice ale celor două grupuri populaționale

Durata de evoluție de la stabilirea dg. de infecție cu HIV - valoare mediană (limite)	2,5 (1-8) ani
Încadrare clinico-imunologică (anterior dg. de meningită bacilară) - B3 - C3	4 4
Valoare CD4 în momentul diagnosticului meningitei bacilare – valoare mediană (limite)	123 (4-518) cel/mm ³
În tratament antiretroviral (TARV) - Da - Nu	6 2
Nr. scheme anterior – valoare mediană (limite)	1 (0-4)
Durata medie de la inițierea primei scheme TARV până la dg. de meningită bacilară – valoare mediană (limite)	28,5 (1-65) luni
Durata medie de la inițierea ultimei scheme TARV până la dg. de meningită bacilară – valoare mediană (limite)	3,5 (1-28) luni
Eșec terapeutic (clinic) - Da - Nu	6 2

Tabelul 2.

Datele clinico-evolutive legate de infecția cu HIV

	Procent		P	Zile evoluție după inițierea TSS (medie)		p
	HIV +	HIV -		HIV +	HIV -	
Febră	50	100	0,038	6	5	NS
Cefalee	50	45,4	NS	2	2	NS
Vărsături	100	90,9	NS	3	2	NS
Fotofobie	25	36,3	NS	2	2	NS
Semne meningiene	100	100	NS	13	18	NS
Comă	0	27,2	NS	0	4	NS

Tabelul 3.

*Compararea elementelor de diagnostic clinic prezente la internarea bolnavilor (cantitativ și evolutiv)
NS = ne semnificativ statistic*

infecție bacilară comparativ cu 3 bolnavi (27,3%) cu apărare indemnă. Diferențele nu sunt însă semnificative din punct de vedere statistic.

În tabelul nr. 4 sunt prezentate comparativ elementele paraclinice rezultate din explorarea hematologică și analiza LCR.

Parametru	HIV +	HIV -	p
Hb (g/dl) – mediană – limite	9,5 8,3 – 11	12,3 9,5 – 16,4	0,0004
Leucocite (nr. cel/mm³) - mediana - limite	3687 2500 – 4500	8500 5500 – 12800	< 0,0001
VSH (mm/1 h) – mediana – limite	60 34 – 120	50 18 – 86	NS
LCR (nr. cel/mm³) – mediana – limite	142 28 – 400	430 156 – 837	< 0,0001
Proteinorahie (mg/dl) – mediana – limite	184 33 – 524	374 66 – 1056	< 0,0001
Glicorahie (mg/dl) – mediana – limite	23,2 10 – 34	14 5 – 33	0,0002

Tabelul 4.

*Compararea elementelor paraclinice rezultate din explorarea hematologică și analiza LCR
NS = ne semnificativ statistic*

Examenul sputei (bK) a fost negativ în toate cazurile; pentru lotul martor explorarea microbiologică a LCR a demonstrat prezența bacilului Koch în 55,5% din cazuri, în schimb, examinarea nu a fost utilă pentru diagnostic în cazul bolnavilor infectați cu HIV.

Radiografiile pulmonare au fost sugestive pentru diagnosticul de tuberculoză în 63,6% din cazuri în lotul HIV- vs 38% în lotul HIV+; diferența nu este semnificativă statistic.

În tabelul 5 sunt prezentate comparativ elementele evolutive generale pentru cele două grupuri populaționale studiate.

DISCUȚII

Încadrarea clinico-imunologică a pacienților seropozitivi sugerează o legătură între apariția infecției tuberculoase (în cazul de față cu localizare meningeală) și stadiul de SIDA al infecției cu HIV. Dacă se ține cont de rata înaltă de prevalență a infecției bacilare în România [15] și de limitele valorilor limfocitelor CD₄ înregistrate la bolnavii cu dublă infecție HIV-tuberculoză meningeală, se ridică problema reconsiderării tuberculozei drept marker clinic al SIDA (a se vedea și Attili și col. [1], respectiv Badri și col. [3]).

Din punct de vedere al semnelor/simptomelor decelate la internarea pacienților diagnosticați cu meningită bacilară, cu excepția numărului de cazuri de bolnavi febrili, nu există diferențe semnificative statistic între subiecții infectați cu HIV și cei neinfecțiați, în concordanță cu datele obținute de alți autori [2, 5, 9, 16, 17, 19].

Bolnavii cu infecție HIV și meningită tuberculoasă din lotul studiat prezintă valori scăzute ale hemoglobinei (vezi tabelul nr. IV) comparativ cu persoanele fără afecțiuni comorbide. Karande și col. [9] găsesc o asociere între valorile hemoglobinei < 8g/dl la copii cu meningită tuberculoasă

și infecția cu HIV. Nu este însă clar dacă anemia poate fi atribuită în totalitate infecției retrovirale, existând studii ce susțin că etiopatogenia acestei tulburări hematologice este multifactorială [4, 6, 12].

Modificările decelate la examinarea LCR, pentru cele două loturi, diferă semnificativ statistic în ceea ce privește numărul de elemente celulare, proteinozahia și glicorahia, fiind apropiate de datele obținute de Berenguer și col [5] și în opoziție cu cele semnalate de Schutte și col [16], diferențele fiind probabil explicabile prin numărul diferit de pacienți studiați, încadrarea clinico-imunologică diferită a pacienților seropozitivi și metodelor de lucru utilizate.

În cazul în care considerăm prezența reacției febrile, leucocitoza, valorile numărului de elemente celulare din LCR și a proteinozahiei drept manifestări ale reacției inflamatorii, atunci diferențele semnalate între persoanele seropozitive și cele fără comorbidități reflectă anergia bolnavilor infectați cu HIV, în relație directă cu gradul de imunodepresie.

Evolutiv nu s-au înregistrat diferențe semnificative, în concordanță cu datele publicate de către Berenguer și col. [5]

CONCLUZII

Reacția febrilă este mai rar întâlnită la pacienții diagnosticați cu meningită tuberculoasă coinfectați cu HIV (în stadiul de SIDA), comparativ cu persoanele fără asocieri comorbide. Infecția HIV/SIDA se asociază cu valori scăzute ale hemoglobinei, numărului de leucocite circulante, numărului de celule din LCR și proteinozahiei la pacienții diagnosticați cu meningită bacilară. Din punct de vedere evolutiv nu sunt deosebiri marcante între grupul persoanelor HIV infectate și cel al pacienților fără altă patologie subiacentă.

Parametru	HIV +	HIV -	p
Nr. zile de spitalizare			NS
– mediană	27	29	
– limite	20 – 50	17 – 87	
Rezoluția meningite la externare			NS
– mediană	6	9	
– procent	75%	82%	
Sechele			NS
– număr	2	3	
– procent	25%	27,2%	
– tip	retard mental convulsii	hidrocefalie pareză facială parapareză	
Deces			NS
– număr	2	2	
– procent	25%	18,1%	

Tabelul 5.
Compararea elementelor evolutive generale pentru grupurile populaționale studiate

BIBLIOGRAFIE

1. **Attili, VS., Singh, VP., Rai, M. et al** – Evaluation of the status of tuberculosis as part of the clinical case definition of AIDS in India, *Postgrad Med J.*, 2005, 81, 956, 404-8
2. **Azuaje, C., Hidalgo, NF., Almirante, B. et al** – Tuberculous meningitis: a comparative study in relation to concurrent human immunodeficiency virus infection, *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006, 24, 4, 245-50
3. **Badri, M., Ehrlich, R., Pulerwitz, T. et al** – Tuberculosis should not be considered an AIDS-defining illness in area with a high tuberculosis prevalence, *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2002, 6, 3, 231-37 [abstract]
4. **Bain, BJ.** – Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection, *Curr Opin Hematol.*, 1999, 6, 2, 89-93 [abstract]
5. **Berenguer, J., Moreno, S., Laguna, F. et al** – Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus, *N Engl J Med.*, 1992, 326, 10, 668-72 [abstract]
6. **Fangman, JJ., Scadden, DT** – Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis and clinical management, *Curr Hematol Rep.*, 2005, 4, 2, 95-102 [abstract]
7. **Hoskyns, W** – Paediatric tuberculosis, *Postgrad Med J.*, 2003, 79, 272-78
8. **Iseman, MD** –Tuberculosis – still the number 1 killer in infectious diseases, *Int J of Clin Practice*, 2000, supl. 115, 78
9. **Karande, S., Gupta, V., Kulkarni, M. et al** –Tuberculous meningitis and HIV, *Indian J Pediatr.*, 2005, 72, 9, 755-60
10. **Kent, SJ., Crowe, SM., Yung, A. et al** – Tuberculous meningitis, *Clin Infect Dis.*, 1993, 17, 6, 987-94 [abstract]
11. **Laguna, F** – Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients, *AIDS*, 1992, 6, 10, 1165 cit in Diaconescu I. – Meningitele tuberculoase, Ed. Național, 2000, 46
12. **Levine, MA** – Anemia, Neutropenia and Thrombocytopenia: Pathogenesis and Evolving Treatment Options in HIV-infected Patients, 2002, www.medscape.com [accesat mai 2005]
13. **Onyebujoh, P., Zumla, A., Ribeiro, I. et al** – Treatment of tuberculosis: present status and future prospects, *Bull World Health Organ*, 2005, 83, 11, 857-65
14. **Perneger, TV., Sudre, P., Lundgren, JD., Hirschel, B** – Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. AIDS in Europe Study Group., *BMJ*, 1995, 311, 7018, 1468-71
15. **Rafila, Al., Pistol, A** – Bolile transmisibile în perspectiva sănătății publice în Cupșa A. – Bolile infecțioase orizont 2004 : actualități, certitudini, controverse, Ed. Medicală Universitară Craiova, 2004 (e-book)
16. **Schutte, CM** – Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcome in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis, *Infection*, 2001, 29, 4, 213-17 [abstract]
17. **Thwaites, GE., Duc Bang, N., Huy Dung, N. et al** – The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment and outcome in adults with Tuberculous meningitis, *J Infect Dis.*, 2005, 192, 12, 2134-41 [abstract]
18. **van der Weert, EM., Hartgers, NM., Schaaf, HS. et al** – Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children, *Pediatr Infect Dis J.*, 2006, 25, 1, 65-69 [abstract]
19. **Yechool, VK., Shadera, WX., Rodriguez, P., Cate, TR** – Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital., *Arch Intern Med.*, 1996, 156, 15, 1710-16 [abstract]

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista Română de Boli Infecțioase, publicație trimestrială a Societății Naționale Române de Boli Infecțioase, acceptă manuscrise din următoarele categorii:

- Editoriale
- Referate generale
- Lucrări originale: cercetare clinică sau de laborator, profilaxia bolilor infecțioase. Articolele vor avea maximum 5000 de cuvinte, iar rezumatele, în limba română și engleză, maximum 200 cuvinte.
- Note privind rezultatele preliminare ale unor cercetări de specialitate.
- Opinii despre articolele care au fost publicate în revistă (maximum 400 cuvinte)
- Recenzii de cărți.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele vor fi trimise în dublu exemplar (format A4, margine liberă de 2,5 cm, litere de mărime 10-12, la două rânduri), format electronic pe dischetă sau CDROM și vor respecta următoarele capitole:

- **Pagina de titlu** – numele autorului (autorilor), titulatura profesională și academică. Dacă manuscrisele au fost prezentate cu ocazia unor congrese, conferințe sau simpozioane, vor fi menționate data și locul desfășurării acestora.
- **Rezumatul** – maximum 200 de cuvinte, redactat în limba română și engleză, structurat în patru paragrafe: obiective, material și metodă, rezultate, concluzii. La finalul rezumatului vor fi menționate trei până la zece cuvinte cheie. Pagina de rezumat va conține și titlul manuscrisului.
- **Referințele** bibliografice vor fi trecute în ordinea citării în text.
- **Tabele și figuri** – în dublu exemplar, pe pagini separate, numerotate în ordinea apariției în text și cu titlul inserat după număr.
- Vă rugăm să evitați folosirea abrevierilor, cu excepția situațiilor în care abrevierea este menționată după termenul în extenso și folosită ulterior în text. Se acceptă abrevierile standard ale unităților de măsură internaționale.
- Sunt de preferat denumirile generice ale medicamentelor; cele comerciale vor fi folosite numai când este cazul.
- **Pentru materialele** care au fost deja publicate va fi menționat dreptul de *copyright*.
- **Materialele pentru publicat** vor fi trimise pe adresa Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale «Dr. Victor Babeș», șos. Mihai Bravu Nr. 281, Sector 3, Cod-30303, București.

Stimați Colegi,

Revista Română de Boli Infecțioase, publicație trimestrială a Societății Naționale Române de Boli Infecțioase, are plăcerea de a vă invita să colaborați la publicarea de articole în paginile sale.

În cadrul programului pentru educație medicală continuă, publicarea unui articol în paginile Revistei Române de Boli Infecțioase este creditată de Colegiul Medicilor din România cu:

- 75 credite pentru primul autor.
- 25 credite pentru coautori.

Revista este disponibilă gratuit pentru membrii Societății Naționale Române de Boli Infecțioase, iar înscrierea se poate face pe baza unui formular pe care îl atașăm prezentei scrisori.

Medicii abonați la această publicație sunt acreditați cu 2,5 credite CMR.

De curând, revista a primit din partea Ministerului Educației și Cercetării – Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior – confirmarea că Revista de Boli Infecțioase va fi recomandată Consiliului Național de Atestare a Titlurilor și Diplomelor Universitare și se va afla pe lista revistelor științifice acreditate.

Vă trimitem alăturat și instrucțiunile de redactare a materialelor pentru autori.

Colegiul de redacție

DOMNULE PREȘEDINTE

Subsemnatul _____

- medic¹ _____
- cadru didactic² _____
- cu titlu științific _____

Cu serviciul la _____

Adresa: _____

Telefon: _____

solicit să devin⁴

- membru
- membru asociat
- membru corespondent

al Societății Naționale Române de Boli Infecțioase

Prin prezenta cerere, mă oblig să respect prevederile statutului societății.

Data

Semnătura,

Domiciliul personal: oraș _____

Str. _____ Nr. _____, Bl. _____

Sc. _____, Etaj _____, Ap. _____, Sector _____

Telefon: _____

¹ rezident, specialist, primar

² preparator, asistent, șef de lucrări, conferențiar, profesor

³ doctor în boli infecțioase sau specialitate asociată

⁴ se marchează cu x în căsuța aleasă



Scrisoarea de înscriere se trimite la adresa Societății Naționale Române de Boli Infecțioase: Str. Ionel Perlea, Nr. 10, Cod 70754, București, sector 1.

Cotizațiile se trimit prin mandat poștal în contul IBAN – RO57RNCB0082044163730001, BCR, Sucursala Unirea, București sau la bancă prin foaie de vărsământ. Cod fiscal – 13742044.

Cotizația anuală pentru medicii specialiști și primari este de 60 RON (600.000 lei) pentru medicii rezidenți 30 RON (300.000 lei).