

MENINGITA TUBERCULOASĂ ȘI CASCADA COMPLICAȚIILOR

Dr. Violeta Melinte, Dr. Valentina Simion, Dr. Mariana Homoș,
Dr. Maria Nica Prof. Dr. Emanoil Ceaușu

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

REZUMAT

Prezentăm cazul unui tânăr de 26 ani, diagnosticat pe criterii epidemiologice, clinice și biologice cu meningomielită tuberculoasă. Sub tratament tuberculostatic, depletiv și corticosteroizi pacientul dezvoltă rapid complicații a) locale; b) endocrinologice; c) neurologice; d) infecțioase; e) hematologice; f) postmedicamentoase – toxice și alergice.

Particularitățile cazului constau în: 1) debutul relativ brusc prin afectare inflamatorie meningo-mielitică, secundară tuberculozei pulmonare; 2) evoluția rapidă spre complicații – hidrocefalie internă marcată și diabet insipid secundar; 3) hepatita toxică, probabil postmedicamentoasă; 4) infecția urinară nosocomială, cu *Pseudomonas aeruginosa*; 5) supraînfectarea escarei cu *Acinetobacter*, potențial nosocomială; 6) alergodermia postmedicamentoasă; 7) spitalizarea prelungită; 8) cost ridicat prin investigațiile de monitorizare și tratamentul asociat administrat.

Cuvinte cheie: meningită tuberculoasă, diabet insipid, mielită

ABSTRACT

We present a case of a 26-year-old male, diagnosed with tuberculous meningomyelitis based on epidemiological, clinical, and laboratory data. Under tuberculostatic treatment, also cerebral hypotensors and corticosteroids, rapid complications occurred: a) local; b) endocrinological; c) neurological; d) infectious; e) hematological; f) post-medication – toxic and allergic complications. The specific features of this case are: 1) sudden onset by the inflammatory disturbance of the meningo-myelitic segments, after pulmonary tuberculosis; 2) rapid occurrence of complications – important hydrocephalia and secondary insipid diabetes; 3) toxic hepatitis due probably to the medication; 4) nosocomial urinary infection with *Pseudomonas aeruginosa*; 5) escare infection with *Acinetobacter* sp., probably nosocomial; 6) drug allergy; 7) long period of hospitalisation; 8) high cost of diagnosis material and methods, management and treatment.

Key words: tuberculous meningitis, diabetes insipidus, myelitis

Pacient în vârstă de 26 ani, de sex masculin, se prezintă în serviciul nostru pentru febră, sindrom meningeal, modificarea stării de conștiență.

Boala a debutat în urmă cu circa 10 zile, cu astenie fizică marcată, febră, frisoane, transpirații, scădere în greutate, tuse seacă, parapareză membre inferioare, cu deficit de sensibilitate la același nivel. De menționat un contact TBC cu 9 luni anterior.

Se prezintă în clinica de neurochirurgie unde este depistată imagistic o hidrocefalie internă marcată (care nu necesită la momentul respectiv drenaj ventricular) și o leziune medulară la nivel T4 tip Frankel B. Se suspicionează, în contextul epidemiologic menționat, meningomielita TBC și se inițiază tratament tuberculostatic. Deoarece simptomatologia se agravează progresiv, este transferat în serviciul nostru.

La internare: pacient subponderal, febril, cu stare generală gravă, comă grad I-II, escară sacrată

cu pierdere de substanță (țesuturi moi) și escare calcaneene, raluri bronșice bilateral, TA 120/60mmHg, AV 88/min, redoare de ceafă, parapareză membre inferioare, cu sensibilitate abolită la același nivel, ROT abolite, sondat nazogastric și urinar.

În urma examenului clinic, a contextului epidemiologic, a modificărilor LCR (tabelul 1), și a **leziunilor pulmonare înalt sugestive pentru leziuni bacilare deseminate, nodular infiltrative**, se menține suspiciunea de **meningită tuberculoasă** (confirmată mai târziu prin culturi LCR pozitive pentru bacilul Koch). Se continuă tratamentul tuberculostatic asociat cu antibiotice cu spectru larg (Ceftriaxonă, Ciprofloxacina, Cloramfenicol) (fig. 1.). Persistă sindromul febril și deficitul senzitiv și motor, care pare să se extindă superior, până la nivelul metamerelor T2-T3.

Tabelul 1
Puncții lombare

	Ziua anterioară internării	Ziua 1	Ziua 3	Ziua 9	Ziua 21
LCR	sanghinolent	Discret xantocrom	sanghinolent	sanghinolent	Discret xantocrom
Pandy	++++	++++	++++	++++	++++
Elemente /mmc	460	3875	970	760	150
Sediment	Frecvente PMN	85%PMN, 15%LM	30%PMN, 70%LM	100%LM	100%LM
Frotiu Ziehl Neelsen		Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
Frotiu tuș China			Negativ	Negativ	Negativ
Văl		Absent	Absent	Absent	Absent
Culturi		<i>M. tuberculosis</i>			
Albuminorahie (g/l)	3,13	2,97		3,63	0,99
Glucorahie (g/l)		0,17		0,5	0,75
Clorurorahie (g/l)		7,2			6,7
Latexaglutinare		negativă			

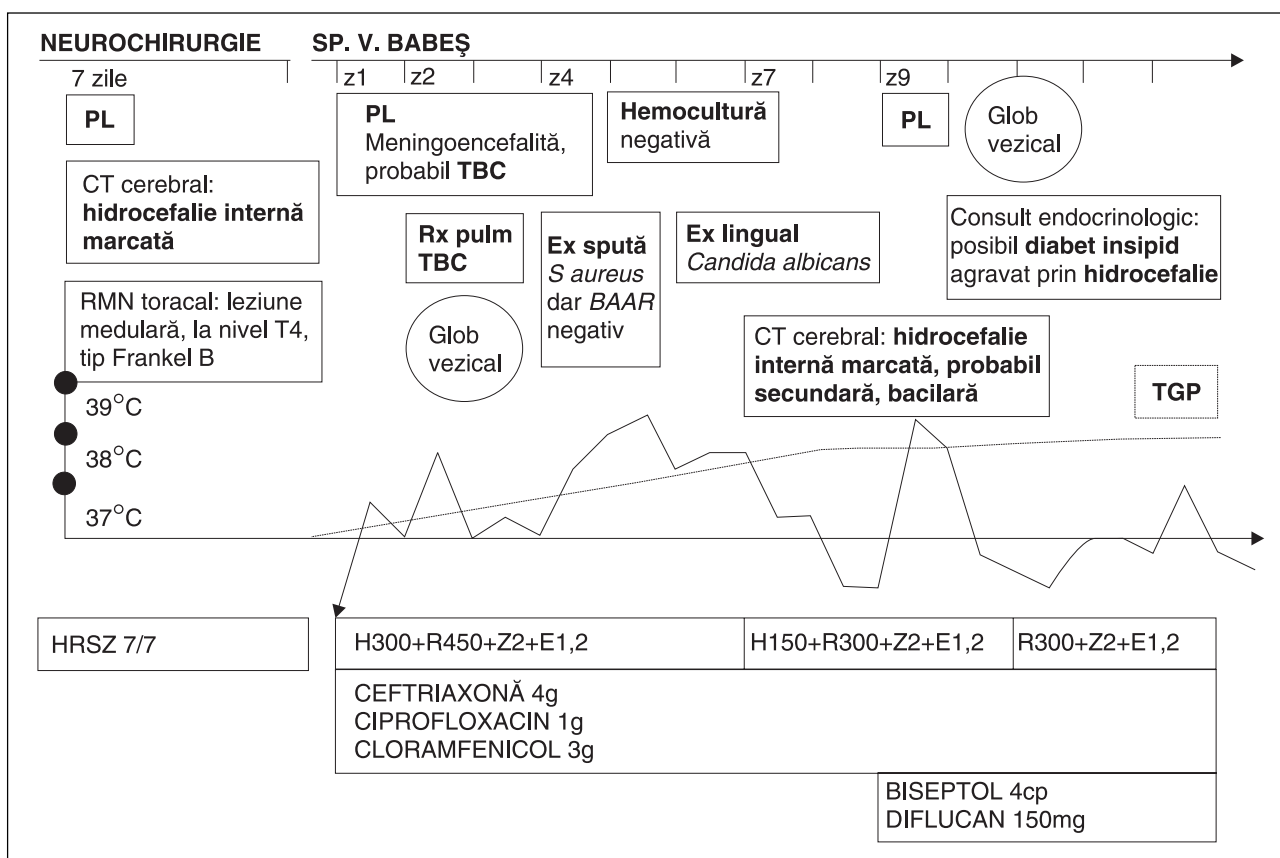


Figura 1

În cursul spitalizării, partenera sa, cu statut de însoțitor, este diagnosticată cu TBC pulmonară, și primește tratament cu tuberculostatice. Și în cazul acesteia, infecția pulmonară cu *M. tuberculosis* se confirmă prin culturile din spută, pozitive la 60 de zile.

Pacientul prezintă polidipsie și bilanț lichidian negativ, menținând o diureză de circa 7000-11000 ml la o ingestă de 4000-10000 ml. Se solicită consult

endocrinologic care stabilește diagnosticul de **diabet insipid, probabil secundar** leziunilor cerebrale și recomandă tratament cu anti-diuretic – Mirinin 2cp/zi (fig. 1).

Deoarece la examenul de **spută** se decelează *Staphylococcus aureus* multidrog-rezistent (tabelul 2) și *Candida albicans*, se ajustează tratamentul antibiotic conform antibiogrammei cu Biseptol și se asociază tratament antimicotic cu Diflucan.

Tabelul 2a
Antibiograme

	S	R
Staphylococcus aureus (exudat faringian)	Biseptol Cloramfenicol Teicoplanina Vancomicina Linezolid	Ciprofloxacin Rifampicina Eritromicina Oxacilina Clindamicina Gentamicina Penicilina G Tetraciclina
Pseudomonas aeruginosa (uroculturi) prima spitalizare	Ceftazidime Meropenem Imipenem	Ceftriaxona Cefoperazona Cefepime Gentamicina Piperacilina/ tazobactam Tobramicina Ciprofloxacina Netilmicina

Tabelul 2b
Antibiograme

	S	R
Acinetobacter (secreție escară)	Tobramicina Netilmicina Colistin	
Pseudomonas aeruginosa (uroculturi) a doua spitalizare	Ceftazidime Colistin Amikacin Meropenem	Ceftriaxona Cefoperazona Cefepime Gentamicina Piperacilina/ tazobactam Tobramicina Ciprofloxacina Netilmicina Ticarclina Aztreonam Tobramicina

Probele de laborator relevă anemie ușoară (tabelul 3 a, b) și **citoliză hepatică, probabil secundară** tratamentului tuberculostatic. Citoliza impune oprirea temporară a tratamentului, cu reluarea treptată, ulterioară, ca administrare și dozaj (fig. 2). Din cauza valorilor transaminazelor foarte mari (tabelul 3a), a fost necesară excluderea altor cauze de citoliză hepatică, prin efectuarea investigațiilor serologice pentru diferite virusuri cu tropism hepatic – VHA, VHB, VHC, CMV – negative, investigații care au infirmat, în principiu, această suspiciune. Valorile transaminazelor au scăzut lent (tabelul 3b) după întreruperea temporară a tratamentului (fig. 2).

Persistența subfebrilităților la un bolnav cu sondă urinară *a demeure*, din cauza unor episoade repetate de glob vezical (fig. 1, 2, 3), conduc la urmărirea sistematică a uroculturilor, care sunt pozitive repetat pentru *Pseudomonas aeruginosa* (fig. 2, 3), în ciuda tratamentului antibiotic (Ceftazidim, ulterior Meronem) administrat conform antibiogramei (tabelul 2a).

După 7 săptămâni, se repetă RMN toracal, care arată extinderea **afectării medulare, de natură inflamatorie, la nivelul segmentelor T2-T10, cu afectare lepto-meningeană secundară** (fig. 3) fără indicație chirurgicală, ci doar recuperatorie.

După 67 de zile de spitalizare, pacientul este afebril, sub tratament cu anti-diuretic și tuberculostatic, paraplegic, cu diureză crescută și tendința la a depăși ingesta, escare calcaneene remise, dar cu escară sacrată profundă, extinsă, cu pierdere

SP. V. BABEȘ

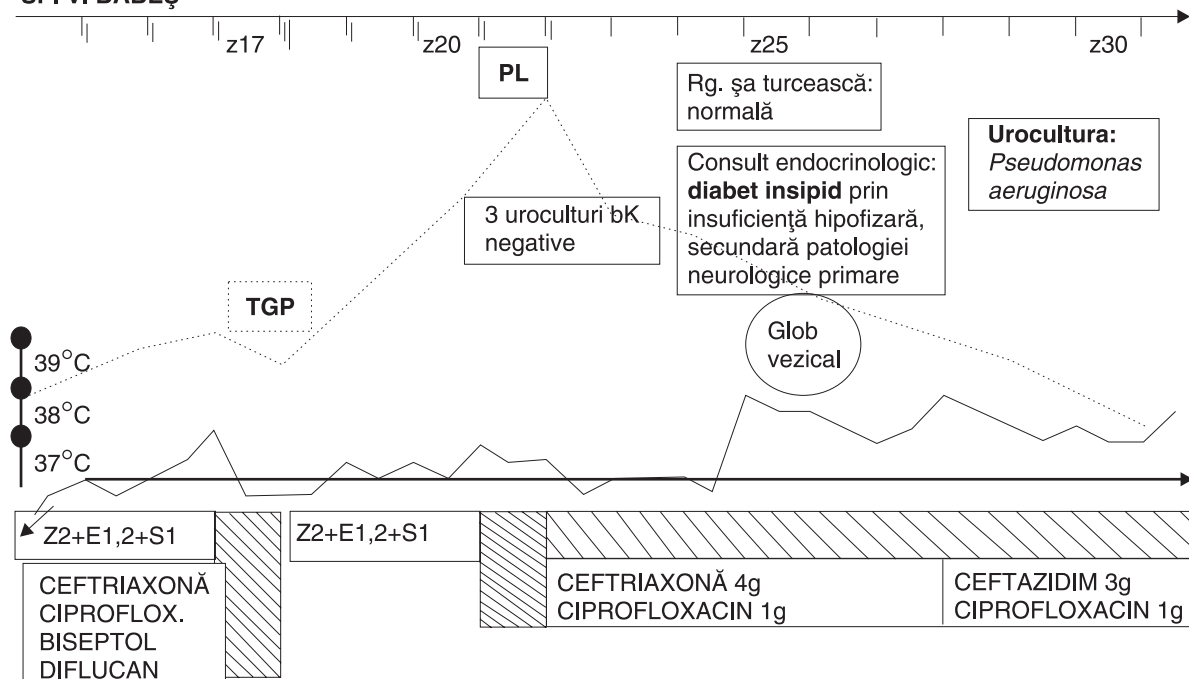


Figura 2

Tabelul 3a
Investigații de laborator

	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 10	Ziua 14	Ziua 18	Ziua 22	Ziua 29	Ziua 35
Hemoglobină (g/dl)	12,3	12,4	12	13,4	11,8	11,9	11,8	11,3
Leucocite /mmc	22800	20600	17500	16400	13100	10600	13600	11900
Neutrofile (%)	93,7	89	92	88	84	89	82	83
VSH mm/h-2h	60/105	37/77	38/75					
Creatinină mg/dl)	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,5		
Glicemie (mg/dl)	78	102	88					
TGP (u/l)	44	332		470	510	1805	557	240
IP (%)			71,3	64	67,9	76,7	73,8	
Na (mmol/l)	122		126					124
K (mmol/l)	4,1		3,9					2,7
Cl (mmol/l)	88		92					88

Tabelul 3b
Investigații de laborator

	Ziua 43	Ziua 50	Ziua 60	Ziua 86	Ziua 95	Ziua 130
Hemoglobină (g/dl)		8,8	10,6	9,08	9,59	9,41
Leucocite /mmc		10700	13300	8700	10700	8800
Neutrofile (%)		81	82	75	86	83
VSH mm/h-2h				104/133		66/107
Creatinină (mg/dl)		0,6		0,5	0,5	0,5
Glicemie (mg/dl)		67		62		75
TGP (u/l)	153	64	60	153	36	
Na (mmol/l)	128		132	127	125	102
K (mmol/l)	3,1		3,8	3,6	3,7	2,6
Cl (mmol/l)	92		98			

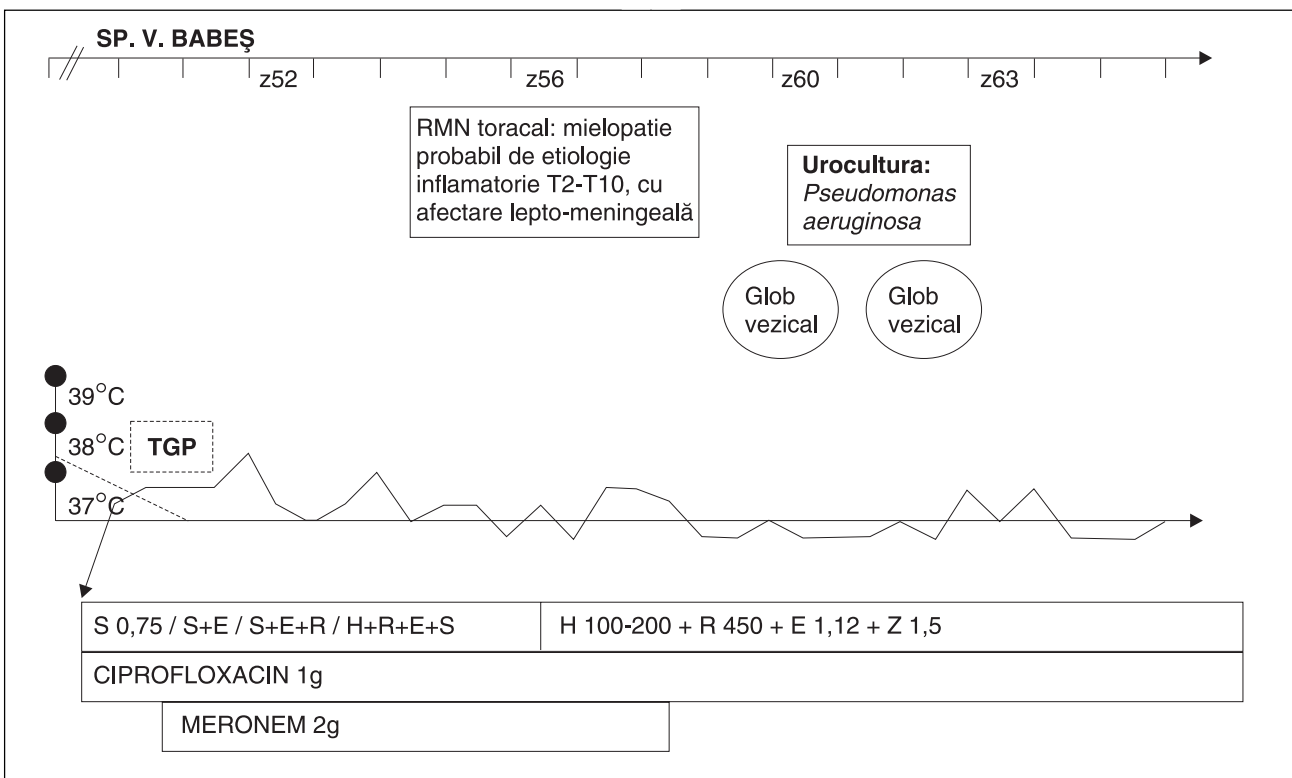


Figura 3

de substanță (țesuturi moi). Este externat pentru a urma un regim de recuperare neurologică într-o clinică de profil, cu diagnosticele: (1) Tuberculoză pulmonară secundară, cazeos-infiltrativă; (2) Meningomielită tuberculoasă; (3) Hidrocefalie internă tetraventriculară marcată, secundară; (4) Diabet insipid mediu, secundar; (5) Faringită micotică; (6) Hepatită toxică postmedicamentoasă; (7) Infecție urinară nosocomială cu *Pseudomonas Aeruginosa* multidrog-rezistent; (10) Vezică neurogenă; (8) Anemie ușoară normocromă, normocitară, intra-infecțioasă; (9) Escară sacrată profundă, cu pierdere de substanță (țesuturi moi).

După 19 zile, revine în serviciul nostru din cauza reapariției sindromului febril. La internare: pacient febril, subponderal, stare generală mediocră, escară sacrată profundă, cu pierdere de substanță (țesuturi moi), 8/12/3 cm, cu epitelizare dificilă la margini, paraplegic dar capabil de a se mobiliza cu sprijin în poziția șezând, AV 92/min, TA 85/40mmHg, sondat urinar, orientat temporospațial.

Pe parcursul următoarelor 49 de zile de spitalizare, 5 uroculturi sunt pozitive pentru *Pseudomonas aeruginosa*, iar secreția din escară pozitivă pentru *Acinetobacter*, putând justifica într-o anumită măsură sindromul febril.

Primește tratament tuberculostatic și antibiotic (tabelul 2b) conform antibiogramei (Ceftazidim, Biseptol, Colistin) cu remiterea parțială și tranzitorie a febrei.

Înteruperea tratamentului cu antidiuretic s-a soldat cu dezechilibre hidroelectrolitice importante (tabelul 3b) manifestate clinic prin dureri toracice anterioare, parestezii, astenie fizică marcată, convulsii. Acestea au necesitat reechilibrare intensă cu soluții de clorură de sodiu molar și clorură de potasiu molar, cu redresarea parțială a valorilor natremiei și kaliemiei. Un nou consult endocrinologic recomandă reintroducerea tratamentului anti-diuretic cu creșterea dozei.

În timpul spitalizării, la 4 luni de la debutul bolii și al tratamentului tuberculostatic, prezintă o erupție eritematoasă generalizată, discret pruriginoasă, care necesită întreruperea temporară a tratamentului. După remisia sindromului cutanat, probabil secundar terapiei, se reia treptat administrarea tratamentului tuberculostatic, în doze progresive, bine tolerat.

Pacientul se externează la cerere, după 116 zile de spitalizare în clinica noastră, cu diagnosticele: (1) Infecție urinară nosocomială cu *Pseudomonas aeruginosa* multidrog-rezistent; (2) Escară sacrată profundă, suprainfectată cu *acinetobacter*; (3) Tuberculoză pulmonară în tratament; (4) Meningo-

mielită tuberculoasă; (5) Hidrocefalie internă secundară; (6) Diabet insipid mediu, secundar, dezechilibrat; (7) Hiponatremie și hipokaliemie secundare; (8) Anemie moderată normocromă, normocitară, intrainfecțioasă; (9) Vezică neurogenă; (10) Alergodermie post-medimentoasă. Primește recomandările de a continua tratamentul tuberculostatic conform indicațiilor, prin dispensarul TBC teritorial, tratamentul antidiuretic, terapia recuperatorie, de a fi reevaluat prin serviciul de chirurgie plastică, de a se mobiliza la pat în limita posibilităților, în scopul prevenirii altor escare și a limitării extinderii celei sacrate.

Particularitățile cazului:

- 1) debutul relativ brusc prin afectare inflamatorie meningo-mielitică, secundară tuberculozei pulmonare
- 2) LCR cu aspect inițial atipic pentru etiologia tuberculoasă
- 3) evoluția rapidă spre complicații – hidrocefalie internă marcată și diabet insipid secundar
- 4) hepatită toxică, probabil postmedicamentoasă
- 5) infecția urinară nosocomială, pe sonda vezicală, cu *Pseudomonas aeruginosa*
- 6) suprainfectarea escarei cu *Acinetobacter*
- 7) alergodermia postmedicamentoasă
- 8) spitalizarea prelungită
- 9) cost ridicat prin investigațiile de monitorizare și tratamentul asociat administrat

Prognosticul cazului rămâne rezervat prin:

- gradul scăzut de cooperare al pacientului în urma recomandărilor medicale
- sprijin familial moral și financiar deficitar
- probabilitatea crescută de apariție a noi fenomene adverse ale tuberculostaticelor și în consecință a eșecului terapeutic

În acest caz, surprinde modalitatea de debut a infecției cu bacilul Koch, cu exprimarea clinică a determinărilor secundare în prim-plan, la nivelul sistemului nervos central – meningeal și medular – pe fondul afectării pulmonare asimptomatice. „Cascada complicațiilor“ continuă cu dezvoltarea rapidă a hidrocefaliei tetraventriculare, prin formarea pseudomembranelor bacilare fibrinoase, caracteristice și obstrucția incompletă a găurilor Magendie și Lushka. Ulterior, prin procese compresive și/sau inflamatorii, la nivel hipotalamo-hipofizar, este afectată secreția de ADH, cu apariția diabetului insipid neurogen. Pe de altă parte, paraplegia, secundară mielitei inflamatorii, imobilizează pacientul la pat, cu apariția escarelor. Cea mai dramatică dintre acestea evoluează cu pierdere

de substanță și extindere în suprafață și adâncime, la nivel sacrat. În condițiile spitalizării prelungite, apare suprainfecția cu *Acinetobacter*. Totodată, incontinența sfincteriană presupune sondaj vezical prelungit, cu apariția de infecții urinare, nosocomiale (*Pseudomonas aeruginosa*). Tratamentul

tuberculostatic și antibiotic, asociat, sunt urmate de apariția efectelor adverse, hepatotoxice și alergice. În acest context, complianța pacientului este din ce în ce mai deficitară, ceea ce influențează și prognosticul bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, 953-966; 2471-90.
2. **Zbranca E** – Endocrinologie – Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine 1999, 58-62
3. **Kumar RG** – Tuberculous of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75: 133-140.
4. **Thwaites G et al** – Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68: 289-299.

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 de cuvinte.
- Note privind rezultatele preliminare ale unor cercetări de specialitate.
- Opinii despre articolele care au fost publicate în revistă (maximum 400 de 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 creditați 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).