

Meningita nosocomială determinată de *Acinetobacter*

Nosocomial Acinetobacter meningitis

Prof. Dr. DOINA MIHALACHE¹, Drd. CĂTĂLINA LOGIGAN¹, Dr. ANA IONELA LUNGU¹,
Dr. SIMONA PETRACHE¹, Prof. Dr. GEORGETA SINIȚCHI²

¹Clinica Boli Infecțioase Iași, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

²Universitatea „Apollonia”, Centrul Medical Alergologic „Atopia”, Iași

REZUMAT

Scop: Analiza clinică evolutivă a meningitei nosocomiale determinate de *Acinetobacter*.

Material și metodă: Au fost analizate retrospectiv 10 cazuri de meningită nosocomială determinată de *Acinetobacter* internate în Clinica de Boli Infecțioase Iași.

Rezultate: Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 4 și peste 65 de ani, predominând între 21-30 de ani și 41-50 ani cu câte 3 cazuri. Afectarea meningiană a survenit după intervenții neurochirurgicale după cum urmează: meningiom cerebral și/sau rahidian 4 cazuri, tumoră epifizară cu hidrocefalie – 2 cazuri, accident vascular cerebelos vermian profund, tumoră intraventriculară IV, hematom intracerebral frontal drept și subdural occipital stâng posttraumatic, fractură parieto-temporală stângă cu fistulă otică de lichid cefalorahidian – câte un caz.

Adresabilitatea în Clinica de Boli Infecțioase după intervenția chirurgicală a fost precoce numai în două cazuri, restul pacienților internându-se după acest interval de timp. Tardivitatea adresabilității s-a explicat prin intricarea simptomelor cu cele pentru care s-a efectuat intervenția.

La internare, 5 pacienți erau cu stare generală gravă, comă cerebrală scor Glasgow 3-4, iar alți 5 cu stare generală influențată și intens sindrom meningian. Diagnosticul s-a precizat pe baza elementelor clinice coroborate cu factorii determinanți, în confirmarea prin modificările biochimice ale lichidului cefalorahidian și izolarea agentului determinant din însămânțarea lichidului cefalorahidian. Lichidul cefalorahidian a fost tulbure în 9 din 10 cazuri, cu albuminuria între 2-10g%, cu polinucleoza în sedimentul lichidului cefalorahidian peste 80%.

Examenul bacteriologic al lichidului cefalorahidian izolează *Acinetobacter* spp, cu sensibilitate restrânsă, de multe ori la antibiotic, cu penetrabilitate mică în spațiul subarohidian. Terapia a asociat la tratamentul etiotrop și pe cel patogen. Au fost folosite mai multe scheme terapeutice în funcție de posibilitatea de tratament a clinicii. Cele mai eficiente au fost cele care au asociat ampicilina + cloramfenicol, colimicina pe cale generală + intratecal + cloramfenicol, meropenem + cloramfenicol. Au fost înregistrate 3 decese și un caz cu evoluție nefavorabilă ce a impus transferul la neurochirurgie.

Concluzie: Meningita nosocomială cu *Acinetobacter* spp este o afecțiune severă din cauza sensibilității restrânse a agentului determinant la antibioticoterapie penetrantă în lichidul cefalorahidian.

Cuvinte cheie: meningită nosocomială, *Acinetobacter*, tratament

ABSTRACT

Aim: To analyse the clinical aspects and evolution of nosocomial *Acinetobacter meningitis*.

Material and method: We retrospectively analysed 10 cases of nosocomial *Acinetobacter meningitis* admitted to the Infectious Diseases Hospital Iasi.

Results: Patients were aged between 4 and 65, but ages 21-30 and 41-50 were predominant, with 3 cases in each age group. The development of meningitis was subsequent to neurosurgical interventions such as: cerebral or thoracic meningioma in 4 cases, pituitary tumor with hydrocephalus in 2 cases, intracerebral haematoma in 2 cases, cerebellum stroke, intraventricular tumor and temporo-parietal fracture with CSF leak through the left ear in one case each.

Adresability to the Hospital of Infectious Diseases was early only in two cases. The tardines of their admission was explained by similarity of the meningitis symptoms and those of the underlying disease.

On admission 5 patients were severely ill, with coma (3-4 or the Glasgow scale), and the other 5 presented with important meningeal syndrome. The diagnosis was based on the clinical and predisposing factors, and was confirmed by the biochemical changes in CSF and the isolation of the etiological agent by culture of the CSF. CSF was turbid in 9 out of 10 cases, with a protein CSF value between 2 and 10 g% and the predominance of neutrophile cells over 80%.

The bacteriological exam of the CSF isolated multiresistant *Acinetobacter spp*, often susceptible only to antimicrobial agents with poor penetration in the CSF. Therapy associated antibiotic and pathogenic treatment. Several therapeutical combinations were used according to the patient's response and the clinic's possibilities. Most efficient treatments associated ampicillin and chloramphenicol, colistin i.v.+ colistin intrathecally+chloramphenicol and meropenem+chloramphenicol. There were 3 deaths and one patient with unfavorable evolution who needed to be transphered back to Neurosurgery.

Conclusion: Nosocomial *Acinetobacter meningitis* is a severe condition mainly because of the low susceptibility rates of the etiological agent to antibiotics with a good CSF penetrability.

Key words: nosocomial meningitis, *Acinetobacter*, treatment

Studiul nostru s-a desfășurat în perioada 1990-2005 și a totalizat 10 cazuri cu meningită nosocomială cu *Acinetobacter*, care au reprezentat 37% din totalul meningitelor determinate de bacili gram negativi. În intervalul studiat s-a internat câte un caz pe an, numai în 1997 și 2003 câte două cazuri (tabelul 1).

Tabelul 1. Repartiția cazurilor pe ani calendaristici

An	Număr cazuri
1990	1
1993	1
1995	1
1997	2
1998	1
1999	1
2003	2
2005	1

Un singur pacient a avut vârsta de 4 ani, restul adulți tineri și maturi (tabelul 2).

Afectarea meningiană a survenit după intervenții neurochirurgicale după cum urmează: meningiom cerebral și/sau rahidian 4 cazuri, tumoră epifizară cu hidrocefalie 2 cazuri, accident vascular cerebelos vermian profund, tumoră intraventriculară IV, hematom intracerebral

Tabelul 2. Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă

Grupa de vârstă	Număr cazuri
1-4 ani	1
21-30 ani	3
31-40 ani	1
41-50 ani	3
51- 60 ani	1
>65 ani	1

frontal drept și subdural occipital stâng posttraumatic, fractură parieto-temporală stângă cu fistulă otică de LCR câte un caz (tabelul 3).

Adresabilitatea în Clinica de Boli Infecțioase după intervenția neurochirurgicală a fost precoce în primele 3 zile de la actul operator numai în două cazuri, alți 2 pacienți au venit după 4-5 zile, iar restul tardiv, chiar după 18 zile (tabelul 4).

Tardivitatea adresabilității s-a explicat prin intricarea simptomelor cu cele pentru care s-a efectuat intervenția.

Apariția și/sau menținerea febrei în 9 din 10 cazuri, alterarea stării generale și prezența sindromului meningian în 5 cazuri sau alterarea stării de conștiență într-un singur caz au determinat suspectarea unei infecții neuromeningeene.

Tabelul 3. Afecțiunile cerebrale sau meningiene toracale ce au impus intervenția neurochirurgicală

Felul afecțiunii	Nr. cazuri
Meningiom cerebral și/sau rahidian	4
Tumoră epifizară cu hidrocefalie	2
Accident vascular cerebelos vermian profund	1
Tumoră intraventriculară IV	1
Hematom intracerebral frontal drept și subdural occipital stâng posttraumatic	1
Fractură parieto-temporală stângă cu fistulă otică de LCR	1

Tabelul 4. Adresabilitatea către medicul infecționist

Intervalul de timp după intervenția neurochirurgicală	Nr. cazuri
2 zile	1
3 zile	1
4 zile	2
5 zile	1
7 zile	1
8 zile	1
10 zile	1
14 zile	1
18 zile	1

La internare, 5 pacienți erau cu stare generală gravă, în comă cerebrală scor Glasgow 3-4, iar alți 5 cu stare generală influențată și intens sindrom meningian (tabelul 5).

Tabelul 5. Simptome la internarea bolnavilor în clinică

Simptome/sindroame	Sindrom meningeal + stare generală influențată	Sindrom encefalitic – comă –
Număr cazuri	5	5

Simptomele clinice coroborate cu antecedentele neurochirurgicale ne-au îndreptățit să suspectăm meningita nosocomială a cărei confirmare s-a obținut prin modificările biochimice ale lichidului cefalorahidian și izolarea agentului determinant prin însămânțarea lichidului cefalorahidian. În 9 din 10 cazuri, lichidul cefalorahidian a fost turbure, cu albuminuria sub 2g‰ în 3 cazuri, iar la restul pacienților peste această valoare, 3 dintre aceștia prezentând o valoare peste 7g‰. Polinucleoza din sedimentul LCR-ului a fost peste 71% în 6 cazuri din 10 (tabelul 6).

Tabelul 6. Meningita cu Acinetobacter valoarea polinucleozei în lichidul cefalorahidian

Polinucleare %	90-100%	71-89%	51-70%
Nr. Cazuri	2	4	4

Confirmarea bacteriologică a etiologiei meningitei nosocomiale s-a realizat prin izolarea Acinetobacter spp. prin însămânțarea lichidului

cefalorahidian. Sensibilitatea tulpinilor a fost restrânsă numai la anumite antibiotice care erau cu penetrabilitate redusă în lichidul cefalorahidian. Cea mai frecventă sensibilitate a tulpinilor a fost pentru colimicină (3 tulpini), cloramfenicol+colimicină (4 tulpini), imipenem (1 tulpină), colimicină+imipenem (2 tulpini).

Terapia a fost complexă, asociindu-se tratamentul etiotrop, cel patogenic cu rol antiinflamator cerebral și de reechilibrare hidroelectrolitică, simptomatic și igieno-dietetic.

Cei 10 bolnavi transferați de la neurochirurgie au primit tratament profilactic postoperator: ceftazidină, ceftriaxonă, ampicilină, vancomicină, ciprofloxacina.

Menținerea stării generale alterate a sindromului meningian și/sau encefalitic, persistent modificărilor citochimice ale lichidului cefalorahidian a impus transferul în Clinica de Boli Infecțioase.

Precizarea diagnosticului etiologic și testarea sensibilității la antibiotic a determinat utilizarea a trei scheme de tratament: colimicină pe cale generală 50.000 U/kgc/zi pe cale i.v. + colimicină intratecal 3.000 U/doza + cloramfenicol (5 cazuri), ampicilină 10 ctg/kgc/zi + cloramfenicol 5 ctg/kgc/zi (2 cazuri), meropenem 50 mg/kgc/zi + cloramfenicol 5 ctg/kgc/zi (3 cazuri).

Tabelul 7. Schemele de tratament utilizate în meningita cu Acinetobacter și evoluția acestora

Scheme terapeutice	Nr. cazuri	Evoluție
Cloramfenicol+colimicină general și intratecală	5	vindecate
Ampicilină+cloramfenicol	2	decese
Meropenem+cloramfenicol	3	1 deces 1 vindecat 1 transferat la neurochirurgie

Tratamentul etiotrop efectuat a demonstrat că cea mai eficientă schemă terapeutică a asociat utilizarea colimicinei cu cloramfenicol. Decesele au survenit în 2 cazuri în primele 24h de la internare, terapia fiind inadecvată, iar cel de-al

3-lea caz după 18 zile de spitalizare, nerăspunzând la terapia cu colimicină și imipenem. □

DISCUȚII

Emergența tulpinilor de *Acinetobacter* spp multirezistente implicate în infecția nosocomială este îngrijorătoare, datorită apariției de noi beta-lactamaze cu spectru extins și carbapenemaze ce au determinat apariția tulpinilor pan-rezistente (rezistența extinsă la carbapeneme, la toate cefalosporinele, aztreonam, aminoglicozide, ciprofloxacina) (1,2).

Aceste tulpini au un potențial ridicat de supravețuire pe perioade îndelungate în mediul spitalicesc, contaminând echipamentul medical și dispozitivele protetice.

Factorii de risc pentru infecția nosocomială cu *Acinetobacter* spp multirezistent sunt reprezentate de spitalizări în secția de terapie intensivă, intervenții chirurgicale sau proceduri invazive, utilizarea dispozitivelor protetice, precum și tratamentele prealabile cu imipenem, cefalosporine de generația a 3-a, quinolone, aztreonam (3).

Opțiunile terapeutice pentru infecțiile cu *Acinetobacter* spp sunt limitate, în majoritatea cazurilor la carbapeneme.

Meropenemul este recomandat în situația în care meningita este produsă de un bacil Gram-negativ cu MIC=4 mg/l (4,5).

Sulbactam, colistin și noul compus gliciliciclina sunt soluții terapeutice pentru *Acinetobacter* spp pan-rezistent (6,7).

În caz de rezistență la sulbactam, singura alternativă terapeutică rămâne colistinul, agent antimicrobian dependent de concentrație, lipsit de efect post-antibiotic. Penetrabilitatea acestuia în lichidul cefalorahidian este de 25% din concentrația serică, ceea ce impune pe lângă tratamentul general și cel intratecal (8).

Pentru prevenirea apariției și emergenței tulpinilor de *Acinetobacter* spp multirezistent, se recomandă aplicarea pe scară largă a măsurilor de prevenție și control al infecției și în special restricționarea antibioticelor dovedite a fi implicate în selectarea rezistenței (cefalosporine de generația a 3-a, aztreonam, carbapeneme, quinolone), aplicarea măsurilor de dezinfecție și izolare (7,9).

În concluzie, cazurile prezentate au avut ca factori de risc pentru infecția nosocomială cu *Acinetobacter* spp intervenții neurochirurgicale laborioase pentru tumori cerebrale, hematoame intracerebrale și subdurale, meningiom cerebral sau medular, tratamente cu quinolone și cefalosporine de generația a 3-a, spitalizare la secția de terapie intensivă, utilizarea de catetere venoase, urinare, nasogastrice.

Tulpinile de *Acinetobacter* spp au fost multirezistente, iar cele mai multe cazuri au fost tratate cu colimicină pe cale generală și intratecal. Toate aceste cazuri au avut o evoluție favorabilă, ceea ce este în concordanță cu recomandările terapeutice și ale altor autori. □

BIBLIOGRAFIE

- Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM** – Characterization of OXA-25, OXA-26 and OXA-27, molecular class D Beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 583-588.
- Po-Ren Hsueh, Lee-Jene Teng, Cheng-Yi, Chen et al** – Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan-Research-Statistical Data Included. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 3-9.
- Cisneros JM, Rodriguez Bano J, Fernandez-Cuenca et al** – Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005, 11: 874-879.
- Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L** – Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2004; 36:165-173.
- Turner PJ, Greenhalgh JM** – The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 563-567.
- Navon-Venezia Shiri, Ben-Ami Ronen, Carmeli Yehuda** – Update on *Pseudomonas* and *Acinetobacter baumannii* infections in the hospital setting. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2005; 18(4):306-313.
- Richards M** – The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: Prolonging the life span of a scarce resource. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (Suppl. 6): 18-22.
- Michalopoulos A, SK Kasiakou, ES Rosmarakis, ME Falagas** – Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2005; 37:90-95
- Bernabeu-Wittel M, A Garcia-Curiel, C Pichardo, ME Pachon et al** – *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 931-933.