

Aspecte ale sindromului febril în meningita tuberculoasă

Aspects of febrile syndrome in tuberculosis meningitis

Dr. ANA IONELA LUNGU¹, Prof. Dr. DOINA MIHALACHE², Prof. Dr. GEORGETA SINIȚCHI²,
Asist. Univ. Dr. RALUCA ȘTEFANIA STĂNESCU⁴

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

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

REZUMAT

Obiectiv: Analiza aspectelor epidemiologice și a sindromului febril în meningita tuberculoasă.

Material și metodă: Au fost analizate retrospectiv foile de observație a 213 pacienți cu meningită tuberculoasă internați în Clinica de Boli Infecțioase Iași în perioada 2001-2009.

Rezultate: Meningita tuberculoasă a reprezentat 28,90% din totalul cazurilor de meningită bacteriană internate în clinică în aceeași perioadă de timp. Din punct de vedere epidemiologic se remarcă predominanța sexului masculin (59,5%), a cazurilor din mediul rural (67%) și participarea copiilor cu 1/3 dintre cazuri. Febra ca simptom de debut a fost prezentă la 169 de cazuri, iar la internare a fost prezentă la 172 de pacienți. În cursul spitalizării 29 de bolnavi (13,61%) au fost afebrili, în restul cazurilor durata febrei s-a menținut în limite largi de la câteva zile la peste o lună. Aspectul curbei termice în ordinea descrescătoare a frecvenței a fost de tip: neregulat (32,39%), cu pick-uri febrile (20,65%), intermitent (9,38%), remitent (6,10%), bifazic (5,16%), remitent+neregulat (4,69%), remitent+ intermitent (3,28%), continuă (2,81%), intermitent + neregulat (0,93%), ondulant (0,46%), recurent (0,46%). Cei mai mulți pacienți au fost subfebrili. Studiul comparativ al sindromului febril la copii și adulți a evidențiat la primii un procent mai mic de afebrilitate (4,10%), o durată a febrei mai mare și predominanța febrei moderate între 38o-39oC. Aspectul curbei termice nu arată diferențe între cele două grupe de vârstă.

Concluzii: Sexul masculin, mediul rural au furnizat numărul cel mai mare de cazuri, iar sindromul febril a fost prezent la 86,38% din bolnavi, cu o durată a febrei peste 2 săptămâni, mai frecventă în rândul copiilor.

Cuvinte cheie: meningita tuberculoasă, sindrom febril, durată, intensitate, aspect

ABSTRACT

Aim: Study of febrile syndrome; epidemiological aspects of tuberculosis meningitis.

Material and method: We retrospectively studied 213 case records of patients admitted between 2001-2009 in the Department of Infectious Diseases Iasi, with diagnosis of tuberculosis meningitis.

Adresă de corespondență:

Dr. Ana Ionela Lungu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași

Results: Tuberculosis meningitis represented 28.90% of all cases of bacterial meningitis admitted in the department during the same period. Majority of patients was represented by males (58.68%) with rural origin (67,6%). The children were affected in 1/3 of cases. The fever was present in 169 cases as onset symptom and in 172 cases at hospital admission. During hospitalization 29 (13.61%) patients had no fever; in the other cases the duration of fever was maintained in the range of a few days to more than one months. The graphic aspects of fever, in decreasing order of frequency, were: irregular type (32.39%), pick sites type (20.65%), intermittent type (9.38%), remittances type (6.10%), biphasic type (5.16%), remittances + irregular type (4.69%), remittances + intermittent type (3.28%), continuous type (2.81%), flashing + irregular type (0.93%), corrugated type (0.46%), recurrent type (0.46 %). Majority of patients was feverish. The comparative study between children and adults with febrile syndrome showed: children that had no fever had a lower percentage (4.10%); children exhibited longer duration of fever with predominance of moderate fever 38° -39°C. The graphic aspect showed no differences between age groups.

Conclusions: Males and rural areas provided the highest number of cases; febrile syndrome was present in 86.38% of patients with a duration of fever over 2 weeks, commonly among children.

Key words: tuberculosis meningitis, febrile syndrome, duration, intensity, graphic aspect

Tuberculoza este a doua cauză de deces prin boli infecțioase în lume. Se estimează că aproximativ un sfert din populația lumii este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*. În fiecare an apar peste 8 milioane de cazuri noi de tuberculoză și peste 1,6 milioane de decese (1).

Indiferent de localizările tuberculozei afectivitatea se însoțește de febră prelungită. Meningoencefalita tuberculoasă reprezintă una dintre cele mai grave și mai comune forme de tuberculoză extrapulmonară (2), a cărei evoluție în absența tratamentului este invariabil letală, cu mult mai rapidă decât orice altă localizare (3,4,5).

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiate retrospectiv foile de observație ale bolnavilor cu meningită tuberculoasă internați în Clinica de Boli Infecțioase Iași în perioada 2001-2009. Lucrarea are drept scop evidențierea aspectelor sindromului febril și datele epidemiologice.

REZULATE

În perioada mai sus menționată în Clinica de Boli Infecțioase au fost diagnosticați 213 pacienți cu meningită tuberculoasă, înregistrându-se 25 de decese, ceea ce reprezintă o mortalitate de 11,73% (fig. 1). Meningita tuberculoasă raportată la numărul de cazuri de meningită bacteriană internate în aceeași perioadă de timp a reprezentat 28,90%.

Din totalul cazurilor internate, sexul masculin a fost mai bine reprezentat (125 de cazuri) în raport cu cel feminin (88 de cazuri). Toate grupele de vârstă au fost afectate, însă copiii au

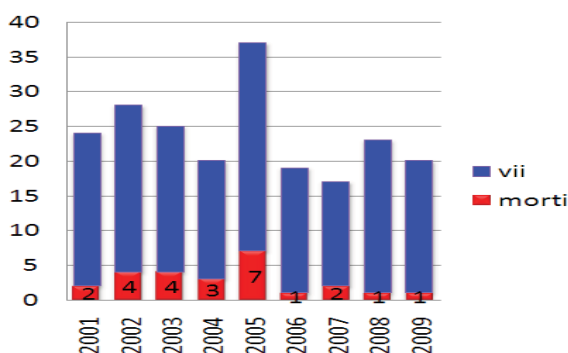


FIGURA 1. Distribuția cazurilor de meningită tuberculoasă pe ani de studiu

reprezentat 34,27% dintre cazuri. Sugarul și grupa de vârstă a preșcolarului au totalizat 43 de bolnavi din 73 (fig. 2).

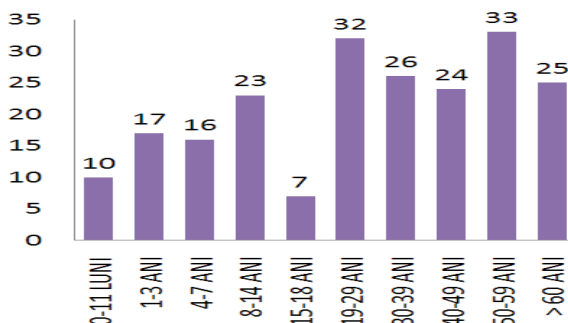


Figura 2. Distribuția pacienților funcție de vârstă

Mediul rural a furnizat numărul cel mai mare de îmbolnăviri (144 cazuri-67,6%). În Clinica de Boli Infecțioase se primesc toate cazurile din Moldova. Cu toate acestea, județul Iași s-a situat pe primul loc din punctul de vedere al numărului de bolnavi (110 cazuri-51,64%) (fig. 3).

Sursa de infecție a bolii a putut fi precizată la 95 de pacienți (44,6%), din care 35 de cazuri, toți adulți, au prezentat în antecedentele personale tuberculoză pulmonară sau/și pleurezie

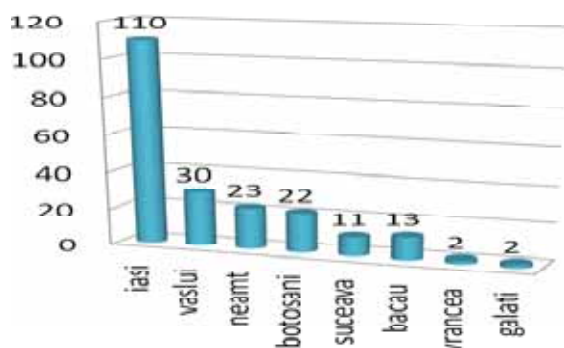


Figura 3. Distribuția pacienților funcție de județe

tuberculoasă care s-au reactivat prin scăderea imunității mediat celulare în cadrul etilismului cronic și/sau al complianței deficitare a tratamentului antituberculos. Au fost 47 de copii și 13 adulți a căror sursă de infecție a fost familia sau colectivitatea pe care o frecventau. Antecedentele personale frecvent întâlnite la adulți au fost: etilismul cronic, hepatita cronică/ciroza hepatică toxică, iar la copii infecțiile respiratorii repetate.

Din simptomatologia de debut cel mai prezent simptom a fost febra, în proporție de 79,34%, urmată de cefalee (66,19%), vărsături (47,88%), frison (15,49%). Simptomele de debut au fost diferite în funcție de vârstă. La sugar și copilul mic inapetența, scăderea în greutate au fost fenomene pe care de multe ori mama nu le-a sesizat. Apariția vărsăturilor, convulsiilor sau a fenomenelor neurologice a determinat adresabilitatea la medic. Nu același lucru se poate spune pentru copilul mare și adult unde a fost sesizată perioada de impregnare bacilară constând din astenie, transpirații, inapetență, scădere în greutate și febră (tabelul 1a și tabelul 1b).

TABELUL 1a. Simptomatologia de debut

| Simptome | Sugar (0-11 luni) | Copil mic (1-7 ani) |
|----------------------|-------------------|---------------------|
| Inapetența | 1 | 10 |
| Scădere ponderală | – | 5 |
| Vărsături | 4 | 26 |
| Convulsii | 5 | 2 |
| Fenomene neurologice | 6 | 14 |

TABELUL 1b. Simptomatologia de debut

| Simptome | Copil mare (8-18 ani) | Adult (>18 ani) |
|-------------------|-----------------------|-----------------|
| Astenie | 4 | 24 |
| Inapetența | 3 | 18 |
| Transpirații | – | 10 |
| Scădere ponderală | 6 | 13 |
| Febra | 20 | 101 |

Febra, simptomul luat în studiu, a fost prezentă la internare la 172 de bolnavi având

următoarele valori: 37-38°C în 73 de cazuri, 38-39°C la 78 de bolnavi, între 39°C și 40°C 18 în cazuri, iar la 3 bolnavi peste 40°C (fig. 4).

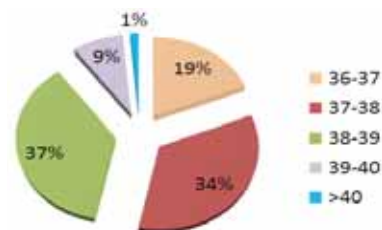


FIGURA 4. Distribuția pacienților în funcție de sindromul febril la internare

Din punct de vedere statistic, nu sunt evidențiate diferențe semnificative între numărul cazurilor cu febră la internare față de cazurile cu febră în simptomatologia de debut.

TABELUL 2. Semnificația statistică a cazurilor cu sindrom febril

| Febra debut internare | | Semnificație statistică | |
|-----------------------|-----|-------------------------|---------------------------------------|
| + | 169 | 172 | $\chi^2 = 0,13$ GL=1 $p < 0,05$ |
| - | 44 | 41 | |
| | 213 | 213 | |

Pe parcursul internării s-au urmărit următoarele elemente vizavi de sindromul febril: durata, intensitatea și aspectul febrei.

Durata sindromului febril a fost variată. O sută doi bolnavi au prezentat ascensiune termică timp de 2 săptămâni, în timp ce 82 de pacienți s-au încadrat într-un interval de 14 zile – 6 săptămâni (tabelul 3).

TABELUL 3. Durata febrei la pacienții cu meningită tuberculoasă

| Nr. zile | Nr. pacienți | % |
|------------|--------------|--------|
| 1-3 zile | 37 | 17,38% |
| 4-7 zile | 39 | 18,30% |
| 8-13 zile | 26 | 12,20% |
| 14-21 zile | 32 | 15,03% |
| 22-28 zile | 15 | 7,04% |
| >28 zile | 35 | 16,43% |
| Afebril | 29 | 13,62% |

Urmărindu-se intensitatea febrei, s-a remarcat că cei mai mulți bolnavi au prezentat subfebrilitate (81 de cazuri-38%) urmați de cei cu valori cuprinse între 38-40°C (tabelul 4).

Tabelul 4. Intensitatea febrei la pacienții cu meningită tuberculoasă

| Intensitate | Nr. pacienți | % |
|----------------------------|--------------|--------|
| Afebril | 29 | 13,61% |
| Afebril cu pickuri febrile | 44 | 20,65% |
| 37-38°C | 81 | 38,03% |
| 38-39°C | 52 | 24,41% |
| 39-40°C | 7 | 3,3% |
| >40°C | – | – |

Au fost prezente toate tipurile de febră, cele mai frecvente aspecte fiind neregulat (69 de cazuri), subfebrilitate cu croșete până la 40°C (44 de cazuri), intermitent (20 de cazuri), remitent și remitent+neregulat în câte 13 și respectiv 10 cazuri (tabelul 5).

TABELUL 5. Aspectul febrei la pacienții cu meningită tuberculoasă

| Tipul de Febră | Nr. pacienți | % |
|----------------------------|--------------|--------|
| Neregulat | 69 | 32,4% |
| Afebril cu pickuri febrile | 44 | 20,65% |
| Afebril | 29 | 13,61% |
| Intermitent | 20 | 9,38% |
| Remitent | 13 | 6,10% |
| Bifazic | 11 | 5,16% |
| Continuă | 6 | 2,82% |
| Ondulant | 1 | 0,47% |
| Recurent | 1 | 0,47% |
| Remitent + Neregulat | 10 | 4,7% |
| Intermitent + Neregulat | 2 | 0,94% |
| Remitent + Intermitent | 7 | 3,3% |

Urmărind caracteristicile sindromului febril între copii și adulți am constatat următoarele diferențe: copiii au prezentat de 2 ori mai frecvent febră peste 38°C comparativ cu adulții, la care meningita tuberculoasă a evoluat de 3 ori mai frecvent în afebrilitate, posibil prin lipsa de reactivitate (tabelul 6).

TABELUL 6. Intensitatea febrei comparativ copii-adulți

| Intensitate | Nr. copii % | Nr. adulți % |
|----------------------------|-------------|--------------|
| Afebril | 3 4,10% | 26 18,57% |
| Afebril cu pickuri febrile | 15 20,55% | 29 20,71% |
| 37-38°C | 25 34,25% | 56 40 % |
| 38-39°C | 26 35,62% | 26 18,57% |
| 39-40°C | 4 5,48% | 3 2,15% |

Persistența sindromului febril peste 14 zile a fost întâlnită mai frecvent la copii, față de adulți la care febra s-a menținut până la 7 zile (tabelul 7).

TABELUL 7. Durata febrei comparativ copii-adulți

| Nr. zile | Nr. copii % | Nr. adulți % |
|------------|-------------|--------------|
| 1-3 zile | 9 12,33% | 28 20% |
| 4-7 zile | 10 13,69% | 29 20,71% |
| 8-13 zile | 9 12,33% | 17 12,14% |
| 14-21 zile | 18 24,66% | 14 10% |
| 22-28 zile | 9 12,33% | 6 4,28% |
| >28 zile | 15 20,55% | 20 14,30% |
| afebril | 3 4,11% | 26 18,57% |

Aspectul febrei atât la copii, cât și la adulți în cele mai multe cazuri a fost de tip neregulat, cât și cu vârfuri febrile până la 40°C pe fond de afebrilitate (tabelul 8).

TABELUL 8. Aspectul febrei comparativ copii-adulți

| Tipul de febră | Nr. copii % | Nr. adulți % |
|----------------------------|-------------|--------------|
| Neregulat | 24 32,88% | 45 32,15% |
| Afebril cu pickuri febrile | 14 19,18% | 30 21,42% |
| Afebril | 3 4,12% | 26 18,57% |
| Intermitent | 10 13,7% | 10 7,15% |
| Remitent | 6 8,21% | 7 5% |
| Bifazic | 4 5,48% | 7 5% |
| Continuă | 2 2,74% | 4 2,85% |
| Ondulant | -- | 1 0,72% |
| Recurent | -- | 1 0,72% |
| Remitent+ Neregulat | 6 8,21% | 4 2,85% |
| Intermitent+ Neregulat | - - | 2 1,43% |
| Remitent+ Intermitent | 4 5,48% | 3 2,14% |

DISCUȚII

Meningita tuberculoasă este o neuroinfecție cu gravitate deosebită, în ciuda progreselor de diagnostic și terapeutice prognosticul rămânând rezervat, decesul survenind la aproximativ 20-50% dintre cazuri (1), în funcție de grupele populaționale luate în studiu, cât și de momentul inițierii terapiei. Pe cazuistica noastră s-a înregistrat o mortalitate de 11,73%.

Predominanța sexului masculin am remarcat-o în 58,68% dintre cazuri, cifră mai ridicată decât cea raportată de Yaramis (6) și contrar statisticii lui Catagay (7) unde numărul mai mare de cazuri aparține sexului feminin.

În țările în curs de dezvoltare meningita tuberculoasă este mai prezentă în rândul copiilor, comparativ cu țările dezvoltate unde se întâlnește la adulți (8). Pe materialul nostru am remarcat că numărul cel mai mare de cazuri s-a înregistrat la grupa de vârstă a adultului (65,73%).

În studiul nostru 79,34% dintre bolnavi au prezentat febră la debut, cifră mai mică decât cea raportată de Yaramis (91%) (6) și mai mare decât cea constatată de Farinha (66%) (9).

Febra prelungită reprezintă unul dintre simptomele prezente în meningita tuberculoasă atât la copii, cât și la adulți. Febra de diferite grade este de obicei prezentă în rândul pacienților cu meningită tuberculoasă și îmbracă intensități și aspecte variate, constatări prezente pe materialul studiat și confirmate și de alți autori (10).

CONCLUZII

Din analiza celor 213 cazuri de meningită tuberculoasă internate în Clinica de Boli Infecțioase Iași în perioada 2001-2009 tragem următoarele concluzii:

Meningita tuberculoasă a reprezentat 28,90% din totalul cazurilor de meningită

bacteriană internate în clinică în aceeași perioadă de timp; sexul masculin și bolnavii cu rezidență în mediul rural au furnizat cele mai multe cazuri.

Toate grupele de vârstă au fost afectate, iar copiii au reprezentat 34,27% dintre cazuri.

Febra ca simptom de debut a fost prezent la 79,34% dintre cazuri. Persistența sindromului

febril peste 2 săptămâni a fost mai frecventă la copii, unde și intensitatea peste 38°C a fost întâlnită la un număr de 2 ori mai mare comparativ cu adulții. Tipul de febră neregulat a fost prezent atât la copii, cât și la adulți.

BIBLIOGRAFIE

1. R.B. Rock, M. Olin, C.A. Baker, T.W. Molitor, P.K. Peterson – Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin. Microbiol. Rev* 2008; 21, 2: 243–261.
2. M.K. Katti – Immunodiagnosis of tuberculous meningitis: rapid detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid by reverse passive hemagglutination assay and their characterization by Western blotting. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2001;31: 59-64.
3. M. Caws, S.M. Wilson, C. Clough, F. Drobniewski – Role of is6110- Targeted PCR culture, biochemical, clinical and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Clin. Microbiol* 2000; 38(9): 3150-3155.
4. M. Chiotan – Boli Infectioase : Ed Medicala Nationala Bucuresti, 2002, 341-360, 395-440.
5. C. Lucan – Boli Infectioase, Iasi: Ed Tehnica, Stiintifica si Didactica CERMI, 2003, 153-162.
6. A. Yaramis, F. Gurkan, M. Elevli et al. – Central Nervous System Tuberculosis in Children: A Review of 214 Cases, *Pediatrics* 1998;102(5).
7. A.A. Cagatay, H. Ozsut, L. Gulec et al. – Tuberculous meningitis in adults—experience from Turkey, *Int J Clin Pract* 2004; 58(5):469-473.
8. P.R. Donald, J.F. Schoeman – Tuberculous Meningitis, *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1719-1720.
9. N.J. Farinha, K.A. Razali, H. Holzel, G. Morgan, V.M. Novelli – Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey., *J Infect* 2000; 41(1):61-8.
10. J.M.K. Murthy – Management of Intracranial Pressure in Tuberculous Meningitis, *Neurocrit. Care* 2005; 2:306–312.

REVISTA PRESEI MEDICALE INTERNAȚIONALE

Older depression drugs linked to heart risk

People who take a class of older anti-depressant drugs have an increased risk of heart disease, scientists said on Wednesday, but the risk is not increased with newer selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).

In a study of almost 15,000 people in Scotland, British researchers found that older so-called tricyclic anti-depressants, such as Norpramin made by Sanofi-Aventis, were linked with a 35 percent increased risk of developing cardiovascular disease.

“Given that anti-depressants, such as SSRIs, are now prescribed not only for depression but for a wide range of conditions such as back pain, headache, anxiety and sleeping problems, the risks associated with anti-depressants have increasing relevance to the general population,” said Mark Hamer of University College London, who led the study.

Hamer said that while the older class of drugs had largely been overtaken in the treatment of depression by newer SSRIs such as Eli Lilly’s Prozac or GlaxoSmith-Kline’s Paxil, tricyclics are still commonly used to treat conditions such as insomnia, back pain and severe headaches.

“Our findings suggest doctors should be cautious about prescribing anti-depressants,” he said in a telephone interview.

The generic drugs amitriptyline, sold under the brand names Elavil, Tryptizol, Laroxyl, and clomipramine, known under the brand name as Anafranil, are also commonly used tricyclics.

Amy Thompson, a senior cardiac nurse at the British Heart Foundation charity, said the results of the study should be viewed with caution and said further studies were needed.

“Before firm conclusions can be drawn there needs to be more research looking closely at the effects of these drugs on your heart,” she said. “Anti-depressants are beneficial for many people and so it would be unwise for anyone taking them to stop based on the results of this study alone.”

INCREASED RISK

Hamer’s team used data from the Scottish Health Survey, which collects information from the general population every three to five years. They combined data from 1995, 1998 and 2003 in adults aged over 35, linked them with records on hospital admissions and deaths and tracked them until 2007. Those with a clinical history of heart disease were excluded from the study.

During an average of eight years follow-up, there were 1,434 events related

to heart disease, of which 26.2 percent were fatal, the researchers reported in the *European Heart Journal*.

Among the study participants, tricyclic anti-depressants, SSRIs or other anti-depressants were used by 2.2 percent, 2.0 percent and 0.7 percent, respectively.

After adjusting for confounding factors, the researchers found there was a 35 percent increased risk of cardiovascular disease linked with tricyclic anti-depressants. The use of SSRIs was not linked to any increased heart disease risk.

“This suggests that there may be some characteristic of tricyclics that is raising the risk,” Hamer said. “Tricyclics are known to have a number of side effects -- they are linked to increased blood pressure, weight gain and diabetes, and these are all risk factors for cardiovascular disease.”

He too said it was important that patients already taking anti-depressants should not suddenly stop taking their medication, but should consult their doctor.

By Kate Kelland
Sursa: Reuters – LONDON