

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

TEZĂ DE DOCTORAT

**PROBLEME ACTUALE DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT ÎN MENINGITELE ACUTE LA
ADULȚI**

REZUMAT

2011

Doctorand

Șerban Tomescu

Conducător științific

Prof.Dr. Dumitru Cârstina

Cuprins

| | |
|--|----|
| INTRODUCERE | 4 |
| <p style="text-align: center;">PARTEA I ACTUALITĂȚI ETIOPATOGENICE, DIAGNOSTICE, CLINICO- EVOLUTIVE ȘI TERAPEUTICE ÎN MENINGITELE ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI.....</p> | |
| | 5 |
| 1.1. ACTUALITĂȚI ÎN ETIOPATOGENIA MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI..... | 5 |
| 1.1.1. ETIOLOGIA MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI..... | 5 |
| 1.1.2. PATOGENIA ȘI FIZIOPATOLOGIA MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE | 8 |
| 1.1.3. PATOGENIA MENINGITEI TUBERCULOASE | 19 |
| 1.2. ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI..... | 22 |
| 1.2.1. DIAGNOSTICUL CLINIC AL MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI..... | 22 |
| 1.2.2. EXAMINĂRILE DE LABORATOR ȘI PARACLINICE ÎN MENINGITELE ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI..... | 23 |
| 1.2.3. EXAMINĂRILE DE LABORATOR ȘI PARACLINICE ÎN MENINGITELE TUBERCULOASE LA ADULȚI | 25 |
| 1.3. ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI..... | 27 |
| 1.3.1. TRATAMENTUL MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI | 27 |
| 1.3.2. TRATAMENTUL MENINGITEI TUBERCULOASE LA ADULȚI..... | 33 |
| <p style="text-align: center;">PARTEA II CONTRIBUȚII PERSONALE LA STUDIUL ASPECTELOR CLINICO- EVOLUTIVE, DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN MENINGITELE ACUTE BACTERIENE LA ADULȚI.....</p> | |
| | 35 |
| 2.1. SCOPUL CERCETĂRII | 35 |
| 2.2. MATERIALUL CERCETAT ȘI METODA DE LUCRU..... | 35 |
| 2.3. REZULTATE..... | 37 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 2.3.1. | DESCRIEREA REZULTATELOR | 37 |
| 2.3.1.1. | Rezultatele datelor anamnestice pe lotul caz..... | 37 |
| 2.3.1.2. | Rezultatele datelor clinice pe lotul caz..... | 40 |
| 2.3.1.3. | Rezultatele datelor de laborator și paraclinice pe lotul caz | 40 |
| 2.3.1.4. | Rezultatele privind tratamentul și evoluția pacienților din lotul caz..... | 43 |
| 2.3.1.5. | Rezultatele datelor anamnestice pe lotul martor | 44 |
| 2.3.1.6. | Rezultatele datelor clinice pe lotul martor | 46 |
| 2.3.1.7. | Rezultatele datelor de laborator și paraclinice pe lotul martor..... | 46 |
| 2.3.1.8. | Rezultatele privind tratamentul și evoluția pacienților din lotul martor | 48 |
| 2.3.2. | COMPARAREA REZULTATELOR | 49 |
| 2.3.2.1. | Analiza comparativă a datelor anamnestice | 49 |
| 2.3.2.2. | Analiza comparativă a datelor clinice obiective..... | 59 |
| 2.3.2.3. | Analiza comparativă a datelor de laborator și paraclinice | 64 |
| 2.3.2.4. | Analiza comparativă a rezultatelor privind tratamentul și evoluția pacienților | 77 |
| 2.4. | DISCUȚII..... | 83 |
| 2.4.1. | Contribuțiile studiului la îmbunătățirea diagnosticului etiologic al meningitelor acute bacteriene | 89 |
| 2.4.1.1. | Studiul privind meningita pneumococică..... | 89 |
| 2.4.1.2. | Studiul privind meningita TBC | 90 |
| 2.4.2. | Limitele studiului | 92 |
| 2.5. | CONCLUZII | 92 |
| | LISTĂ ABREVIERI..... | 96 |
| | BIBLIOGRAFIE..... | 100 |

Cuvinte cheie: meningita acută, metoda imunocromatografică, *Streptococcus Pneumoniae*, latex-aglutinare, meningita TBC, IgM anti-BK, IgG anti-BK, LCR

INTRODUCERE

Meningitele acute bacteriene reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase și totodată o problemă majoră de sănătate datorită morbidității relativ crescute și gravității deosebite, atât prin indicii crescuți de letalitate, cât și prin multitudinea de sechele neuropsihice.

În ultimii ani s-au realizat progrese foarte importante în cunoașterea mecanismelor patogenetice la nivel molecular. Stabilirea etiologiei meningitelor acute bacteriene la adulți reprezintă în continuare o problemă de interes major. Ținând cont de faptul că, în continuare există un număr mare de pacienți care au primit tratament antibiotic anterior internării într-o unitate spitalicească, identificarea agentului patogen implicat se realizează cu dificultate. De aceea dezvoltarea unor noi metode care să ajute la stabilirea etiologiei este binevenită. O problemă aparte o ridică etiologia bacilară, datorită faptului că în foarte puține cazuri poate fi confirmată prin examen microscopic direct sau prin cultură din LCR, iar prezența, în multe cazuri, a unui tablou clinic necaracteristic și dezvoltarea unor sechele cu mare potențial invalidant impune mai mult necesitatea unui diagnostic cât mai rapid și mai corect.

Partea generală este structurată în trei subcapitole și reprezintă o sinteză a datelor de ultimă oră din literatura de specialitate cu privire la etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul meningitelor acute bacteriene și bacilare la adulți.

Partea de cercetare personală este structurată în patru subcapitole.

Scopul studiului a fost evaluarea a două noi metode de diagnostic pentru o mai bună diagnosticare a meningitelor acute bacteriene:

1. Metoda imunocromatografică (testul NOW) pentru diagnosticarea meningitei pneumococice.
2. Determinarea prezenței anticorpilor anti-BK în ser și LCR pentru diagnosticul meningitei acute bacilare.

De asemenea, au fost analizate și alte aspecte legate de meningitele acute bacteriene și anume: antecedentele personale, evoluția clinică, alte date de laborator, tratamentul administrat, prognosticul bolii.

Material și metodă: Au fost luați în studiu 87 de pacienți internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca pe o perioadă de 5 ani, din decembrie 2004

până în decembrie 2009, împărțiți în două loturi : primul lot a fost alcătuit din 66 de pacienți la care s-a stabilit diagnosticul de meningită acută bacteriană, inclusiv cazurile de etiologie bacilară. Includerea cazurilor de meningită TBC(20 de cazuri) în acest lot s-a făcut pe considerentul că în majoritatea cazurilor manifestările clinice și evoluția acestora sunt caracteristice unei boli infecțioase acute.

Al doilea lot, martor, a fost alcătuit din 21 de pacienți internați cu suspiciunea de meningită acută, dar la care s-a infirmat acest diagnostic.

Diagnosticul de meningită acută bacteriană s-a stabilit pe baza tabloului clinic de meningită acută, în prezența modificărilor biochimice și citologice caracteristice ale LCR. Diagnosticul etiologic de certitudine s-a bazat pe izolarea agentului patogen prin:cultură din LCR (tehnica BacTAlert),identificarea pe frotiu colorat Gram efectuat din LCR după centrifugare,hemocultură sau culturi din alte produse patologice.Pentru diagnosticul etiologic s-au folosit două metode pentru evidențierea antigenelor bacteriene specifice în LCR : metoda imunologică (testul latex-aglutinare) și metoda imunocromatografică (testul **NOW**-denumit de firma producătoare). Pentru diagnosticul etiologic al meningoencefalitei TBC s-a utilizat izolarea bacilului Koch din LCR(tehnica MB Bact), identificarea pe frotiu Ziehl-Neelsen sau prezența de modificări citologice și biochimice în LCR patognomonice pentru etiologia bacilară.S-au determinat,de asemenea,anticorprii specifici de tip Ig-M și Ig-G anti-BK atât din ser cât și din LCR prin metoda ELISA.

S-au calculat sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă și intervalele de confidență de 95% ale acestor valori, coeficientul de concordanță Cohen pentru testele diagnostice. Două teste diagnostic au fost comparate utilizând curbele ROC (receiver operating characteristic) pe baza comparării ariei de sub curbă (AUC).Pragul de semnificație pentru testele folosite a fost luat $\alpha = 0,05$. Calculele statistice au fost efectuate cu ajutorul aplicațiilor SPSS 13.0, Statistica 8.0, EpiInfo 2000 și Microsoft Excel.

Rezultate și discuții

Prin metoda imunocromatografică (test NOW) în cazul celor 46 de pacienți luați în studiu, s-a evidențiat o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de 94,74%.Prin metoda latex-aglutinării s-a obținut o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de

94,23%. Comparând rezultatele obținute prin latex-aglutinare și metoda imunocromatografică(test NOW) s-au obținut rezultate asemănătoare, fără a fi o diferență semnificativă statistic: $p=0,48$.

Analizând rezultatele obținute în cazul imunoglobulinelor specifice anti-BK din ser și LCR pentru cei 51 de pacienți din lotul caz din care la 20 s-a pus diagnosticul de meningită TBC pe baza examinării LCR din punct de vedere biochimic și citologic-cultura pentru BK a fost pozitivă doar într-un caz- se observă următoarele aspecte:

1. Pentru IgM din ser: sensibilitatea a fost scăzută: 30% , iar specificitatea a fost de 80%.
2. Pentru IgG din ser :sensibilitatea a fost de 60% în timp ce specificitatea a fost de 30%.
3. Pentru IgM din LCR: sensibilitatea a fost de 10% în timp ce specificitatea a fost de 93,55%.
4. Pentru IgG din LCR: sensibilitatea a fost de 25% în timp ce specificitatea a fost de 87,10%.

Atât în cazul IgM cât și în cazul IgG determinate din LCR sensibilitatea a fost scăzută: 10%,respectiv25%. În schimb specificitatea a fost ridicată, atât pentru IgM cât și pentru IgG determinate din LCR: 93,55%, respectiv 87,10%.

Rezultatele obținute în cazul anticorpilor serici sunt comparabile cu cele întâlnite în cazul anticorpilor din LCR în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea pentru IgM: sensibilitate de 30% în ser și 10 % în LCR și specificitate de 80% în ser și 93,55% în LCR; pentru IgG rezultatele sunt ușor diferite: sensibilitate de 60% în ser și 25% în LCR și specificitatea de 30% în ser și 87,10% în LCR .

Au fost obținute și unele rezultate, semnificativ statistic diferite în cazul pacienților cu meningoencefalită acută față de cei din lotul martor, dar mai puțin semnalate în literatura de specialitate consultată.

Concluzii

1. Utilizând metoda imunocromatografică (test NOW) în cazul celor 46 de pacienți cu meningită acută bacteriană luați în studiu,s-a evidențiat o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de 94,74% a acestei metode.

2. Utilizând latex-aglutinarea în cazul celor 60 de pacienți cu meningită acută bacteriană luați în studiu, s-a evidențiat o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de 94,23% a acestei metode.

Din cei 30 de pacienți care au avut tratament antibiotic anterior internării un pacient din 26 a avut testul latex pozitiv (3,85%) în timp ce la pacienții care nu au avut tratament antibiotic anterior internării 9 din 34 (26,47%) au avut testul latex pozitiv, fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,033$.

Acest fapt poate fi explicat prin liza bacteriană și dispariția agenților patogeni la nivelul LCR-ului în urma tratamentului antibiotic.

3. Analizând comparativ rezultatele obținute prin latex-aglutinare și metoda imunocromatografică (test NOW) s-a evidențiat faptul că cele două metode au valoare practic egală.
4. Avantajele testului NOW sunt următoarele:
 - este simplu,
 - este rapid,
 - este ușor de efectuat,
 - are o sensibilitate și o specificitate crescute.
5. Determinarea imunoglobulinelor specifice IgM, IgG anti-BK din ser în vederea confirmării diagnosticului de meningită TBC la cei 20 de pacienți luați în studiu cu acest diagnostic a evidențiat o **sensibilitate de 30% pentru IgM și o sensibilitate de 60% pentru IgG, o specificitate de 80% pentru IgM și o specificitate de 30% pentru IgG.**
6. Determinarea imunoglobulinelor specifice IgM, IgG anti-BK din LCR în vederea confirmării diagnosticului de meningită TBC la cei 20 de pacienți luați în studiu cu acest diagnostic a evidențiat o **sensibilitate de 10% pentru IgM și o sensibilitate de 25% pentru IgG, o specificitate de 93,55% pentru IgM și o specificitate de 87,10% pentru IgG.** Rezultatele obținute diferă sensibil față de cele întâlnite în literatura de specialitate.

7. Analiza datelor clinice și a altor examinări de laborator ale materialului studiat a permis formularea unor corelații cu valoare importantă privind diagnosticul, tratamentul și evoluția pacienților, evidențiate în restul concluziilor.
8. A existat o diferență semnificativă statistic între cele două loturi de pacienți în ceea ce privește prezența sindromului infecțios: $p=0,01$; pacienții din lotul caz au prezentat acest sindrom într-o măsură mai mare.
9. Sindromul de hipertensiune intracraniană a fost prezent în mod asemănător la pacienții din cele două loturi($p=0,24$).

Acest sindrom este un element foarte important în stabilirea suspiciunii de meningoencefalită acută, impunând examinarea LCR-ului și a altor examinări imagistice pentru confirmarea diagnosticului.

Din cei 44 de pacienți cu sindrom de hipertensiune intracraniană, 11(25%) au avut semne de focar, în schimb nici un pacient fără sindrom de hipertensiune intracraniană nu a avut semne de focar, fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,012$.

10. Starea de conștiență alterată anterior internării a fost corelată cu unele date clinice și date de laborator:
 - Vârsta a fost semnificativ diferită în funcție de prezența alterării stării de conștiență anterior internării. Pacienții cu alterarea stării de conștiență anterior internării au avut vârsta semnificativ mai mare față de cei cu starea de conștiență păstrată: $p=0,00003$.
 - Din cei 35 de pacienți care au avut alterată starea de conștiență anterior internării, 32(91,43%) au avut sindrom de iritație meningeasă, față de numai 22((70,97%) din cei 31 de pacienți care nu au avut alterată starea de conștiență anterior internării, fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,031$.
 - Din cei 35 de pacienți care au avut alterată starea de conștiență anterior internării, 8(22,86%) au avut examinarea LCR-ului prin microscopie directă (frotiu Gram) pozitivă față de nici un pacient din cei 31 de pacienți care nu

au avut alterată starea de conștiență anterior internării, fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,005$.

11. Starea de conștiență alterată pe parcursul internării a fost corelată cu unele aspecte clinico-evolutive:

- Pacienții cu alterarea stării de conștiență pe parcursul internării au avut vârsta semnificativ mai mare față de cei cu starea de conștiență păstrată: $p=0,0008$.
- Din cei 54 de pacienți care au prezentat sindrom de iritație meningeasă pe parcursul internării, 32 (59,25%) au avut alterată starea de conștiență pe parcursul internării, față de numai un pacient din 12 care nu au avut sindrom de iritație meningeasă, fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,001$.
- Din cei 56 de pacienți care au prezentat febră pe parcursul internării, 31 (55,35%) au avut alterată starea de conștiență pe parcursul internării, față de numai 2 (20%) din 10 pacienți care nu au avut alterată starea de conștiență pe parcursul internării fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,039$.
- Din cei 33 de pacienți care au avut alterată starea de conștiență pe parcursul internării, 10 (30,3%) au avut statusul nefavorabil (agravat, deces) față de numai 3 (9%) din cei 33 care nu au avut alterată starea de conștiență pe parcursul internării, fiind o diferență semnificativă statistic: $p=0,03$.

12. Starea de conștiență alterată la pacienții din lotul caz s-a corelat cu vârsta, cu sindromul infecțios (clinic și sindromul inflamator biologic), cu sindromul de iritație meningeasă și/sau semne de focar, precum și cu unele modificări biochimice serice (valoarea azotului) și modificări biochimice ale LCR-ului (albuminorahia). Aceste corelații arată faptul că la alterarea funcțiilor cerebrale din cursul infecțiilor SNC contribuie foarte mulți factori.

13. Tratamentul antibiotic anterior internării a influențat apariția semnelor de focar. Acestea au apărut într-un procent mai redus, semnificativ statistic, la pacienții care au primit tratament antibiotic anterior internării față de cei care nu au primit, deși acesta are influență negativă asupra stabilirii etiologiei .

14. Prezența bolilor cardiovasculare și a tumorilor în APP ale pacienților cu meningită acută bacteriană s-a corelat cu o evoluție nefavorabilă într-un procent mai mare, semnificativ statistic, față de pacienții cu meningită acută bacteriană fără aceste afecțiuni în APP.
15. Pacienții cu evoluție nefavorabilă din lotul caz au avut vârsta semnificativ crescută față de cei cu evoluție spre ameliorare.
16. Decesele în rândul pacienților din lotul caz s-au înregistrat într-un procent semnificativ mai mare la femei față de bărbați.
17. Analiza globală a datelor clinice și de laborator ale lotului de pacienți analizat arată o dată în plus că diagnosticul infecțiilor SNC este dificil. Simptomatologia de început uneori este necaracteristică (comună multor afecțiuni); se amplifică în timp scurt, ceea ce conduce la întâzieri sau erori de diagnostic (pacienții din lotul martor).

CURRICULUM VITAE

I. DATE BIOGRAFICE

- **Numele:** Tomescu
- **Prenumele:** Șerban
- **Data și locul nașterii:** 14 martie 1970, municipiul Cluj-Napoca, jud. Cluj
- **Domiciliul actual:** str. Bizusa nr.8, sc.III, ap.103, tel.0264-540085
- **Starea civilă:** căsătorit cu Tomescu Cosmina Ioana, medic specialist hematologie, un copil-Vlad Ioan-elev

II. PREGATIREA ȘI ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

A. Pregătirea profesională

- **Studii liceale:** absolvent al Liceului de Informatică Cluj-Napoca, promoția 1988
- **Studii universitare:** absolvent al Universității de Medicină și Farmacie Clu-Napoca, Facultatea de Medicină Generală, promoția 1994, durata școlarizării: 6 ani
- **Studii postuniversitare:** rezidențiat în boli infecțioase, durata 5 ani, examen de specialitate promovat în 2002, examen de primariat promovat în 2008, din 2003-doctorand disciplina de Boli Infecțioase UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, cu tema “Probleme actuale de diagnostic și tratament în meningitele acute la adulți”, îndrumator științific Prof.Dr.Dumitru Cârștina
- **Participări la cursuri de pregătire postuniversitare:**

În perioada 1999-2008 am participat la următoarele cursuri de perfecționare:

- Electrocardiografie clinică practică-martie 1999
- Urgențe pediatrie-aprilie-iunie 2000
- Actualități în terapia etiologică a bolilor infecțioase-aprilie 2001
- Actualități în terapia bolilor parazitare autohtone-mai 2001
- Urgențe medico-chirurgicale-abdomenul acut-martie 2005
- Gastroenterologie și hepatologie populațională-martie 2005
- Principii emergente/reemergente de terapie anti-microbiană-martie 2008
- Actualități și perspective în patologia infecțioasă-iunie 2008
- Highlights in infectious diseases-august 2011

B. Competența profesională

specialist în boli infecțioase

C. Activitatea profesională

- 24 iulie 1995-23 octombrie 1995-medic stagiar la Clinica Ginecologie I
- 24 octombrie 1995-23 ianuarie 1996-medic stagiar la Clinica Pediatrie II
- 24 ianuarie 1996-30 aprilie 1996-medic stagiar la Spitalul Clinic de Adulți
- secția clinică ATI
- 1 mai 1996-31 martie 1997-medic de medicină generală la Stația de Salvare Huedin
- 1 aprilie 1997-30 aprilie 2002-medic rezident boli infecțioase la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca
- 1 iunie 2002-septembrie 2008- medic specialist boli infecțioase la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca
- septembrie 2008-prezent- medic primar boli infecțioase la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca

III. ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

A. Lucrări științifice comunicate și publicate

1. Lucrări științifice comunicate și publicate

1. Judith Lengyel,Zoe Coroiu,**Șerban Tomescu**: Episod familial rar de toxoplasmoza,Revista Română de parazitologie,2000,vol. X,p.53-54
2. Zoe Coroiu,Judith Bele,**Șerban Tomescu**: Considerații asupra riscului de infestare cu *Toxoplasma gondii* la femei de vârstă fertilă, Revista Română de parazitologie,2000,vol. X,p.85
3. Doina Țățulescu,Monica Turdean,**Șerban Tomescu**,Cristian Jianu,Crina Frențiu,Claudia Bucur:Factori de prognostic rezervat în evoluția leptospirozei,Clujul Medical,2002,vol.LXXV nr.4,p.528-532
4. **Șerban Tomescu**,Dumitru Cârștina: Patogenia și fiziopatologia meningitelor acute bacteriene,Clujul Medical,2009,Vol. LXXXII-nr.3,p.347-352.

5. **Șerban Tomescu**, Doina Țaulescu, Dumitru Cârștina, Mirela Flonta, Cosmina Bondor, Monica Munteanu, Cristian Jianu: Identifying the pneumococcal antigen in the cerebrospinal fluid using the immunochromatographic method, North-Western Journal of Zoology 7 (1):148-150.

2. Lucrari științifice comunicate si nepublicate

1. **Șerban Tomescu**, Judith Lengyel, Zoe Coroiu: Implicarea speciei *Toxoplasma gondii* în diagnosticul diferențial: Sesiunea științifică anuală cu participare internațională a Institutului de Sănătate Publică Cluj-Napoca, 1998, volum de rezumate, p.23
2. Dorin Milaș, Liliana Melincovici, Dana Fodor, **Șerban Tomescu**: Studiu comparativ al hepatocarcinomului pe ficat sănătos și cirotic: Al IX-lea Congres Național de Hepatologie, București, 1999, volum de rezumate, p.63
3. Corina Itu, **Șerban Tomescu**, Dumitru Cârștina, Mihaela Lupșe, Ligia Ursu, R. Voina, A. Coșa, G. Gocan: Clinical and Immunological response in Bacterial respiratory complications of measles in one-dose vaccine recipients, International Meeting of Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice, Genova, 1999, Abstract Book, p.92
4. Adriana Slavcovici, Dumitru Cârștina, **Șerban Tomescu**, Mihaela Lupșe, Nadia Sașcă, Mirela Flonta: Rezistența la antibiotice a bacililor Gram-negativi, Simpozionul Național de Patologie Infecțioasă, Iași, 2003, volum de rezumate

B. Participări la manifestări științifice

- Al II-lea Congres Național cu participare internațională în infecția HIV/SIDA, București, decembrie 1988
- Simpozion cu tema "Actualități în tratamentul parazitozelor", Cluj-Napoca, decembrie 2002
- Simpozionul Național de Patologie Infecțioasă, Iași, mai, 2003
- Simpozion cu tema "Infecțiile nosocomiale-cauza de sepsis sever", Cluj-Napoca, iunie, 2003
- Al IX-lea Congres Național de Boli Infecțioase, Craiova, septembrie, 2004
- Conferința națională "Certitudini și perspective în medicina internă", Ploiești, august, 2005
- Zilele Științifice ale Institutului de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", Cei 3"H", infecții virale cronice sau cu potențial cronicizant, București, octombrie, 2005
- Simpozionul Național de Patologie Infecțioasă, Iași, septembrie, 2006
- Simpozionul "Semiologia și managementul durerii în patologia medicală curentă", Cluj-Napoca, noiembrie, 2007
- Simpozion cu tema "Fluoroquinolonele de ultimă generație-actualități în tratamentul infecțiilor de tract respirator spitalizate" Cluj-Napoca, februarie, 2008

- Al X-lea Congres Național de Boli Infecțioase cu participare internațională, Cluj-Napoca, iunie 2008
- Simpozion cu tema “Avantajele utilizării beta blocantelor moderne în tratamentul HTA și IC”, Cluj-Napoca, aprilie 2010
- Conferința Națională de Boli Infecțioase “Infecția azi. Terapia încotro?”, Cluj-Napoca, septembrie 2010

**“IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA**

DOCTORAL THESIS

**PRESENT DAY DIAGNOSIS AND TREATMENT ISSUES
IN ACUTE MENINGITIS IN
ADULTS**

SUMMARY

2011

Doctoral Candidate

Șerban Tomescu

Scientific Coordinator

Prof. Dr. Dumitru Cârștina

Index

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 4 |
| PART I ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, CLINICAL-EVOLUTIVE AND THERAPEUTIC NEWS IN ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS | |
| 1.1. NEWS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS..... | 5 |
| 1.1.1. AETIOLOGY OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS..... | 5 |
| 1.1.2. PATHOGENY AND PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS..... | 8 |
| 1.1.3. PATHOGENY OF TUBERCULOUS MENINGITIS | 19 |
| 1.2. NEWS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS | 22 |
| 1.2.1. CLINICAL DIAGNOSIS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS | 22 |
| 1.2.2. LABORATORY AND PARA CLINICAL EXAMINATIONS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS | 23 |
| 1.2.3. LABORATORY AND PARA CLINICAL EXAMINATIONS OF TUBERCULOUS MENINGITIS IN ADULTS..... | 25 |
| 1.3. NEWS IN THE TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS | 27 |
| 1.3.1. TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS..... | 27 |
| 1.3.2. TREATMENT OF TUBERCULOUS MENINGITIS IN ADULTS | 33 |

| | |
|--|----|
| PART II PERSONAL CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE CURRENT CLINICAL-EVOLUTIVE, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS..... | 35 |
| 2.1. AIM OF THE RESEARCH | 35 |
| 2.2. THE INVESTIGATED MATERIAL AND METHOD EMPLOYED | 35 |
| 2.3. RESULTS..... | 37 |
| 2.3.1. DESCRIPTION OF THE RESULTS..... | 37 |
| 2.3.1.1. Anamnestic data results on the case group..... | 37 |
| 2.3.1.2. Clinical data results on the case group | 40 |
| 2.3.1.3. Laboratory and paraclinical data results on the case group..... | 40 |
| 2.3.1.4. Results of the treatment and evolution of the patients in the case group | 43 |
| 2.3.1.5. Anamnestic data results on the witness group..... | 44 |
| 2.3.1.6. Clinical data results on the witness group | 46 |
| 2.3.1.7. Laboratory and paraclinical data results on the witness group | 46 |
| 2.3.1.8. Results of the treatment and evolution of the patients in the witness group | 48 |
| 2.3.2. COMPARING RESULTS..... | 49 |
| 2.3.2.1. A comparative analysis of the anamnestic data..... | 49 |
| 2.3.2.2. A comparative analysis of the objective clinical data | 59 |
| 2.3.2.3. A comparative analysis of the laboratory and paraclinical data..... | 64 |
| 2.3.2.4. A comparative analysis of the results of the patients treatment and evolution | 77 |
| 2.4. DISCUSSIONS | 83 |
| 2.4.1. Contributions of the present study to the improvement of the aetiologic diagnosis of acute bacterial meningitis | 89 |
| 2.4.1.1. Study on Pneumococcal Meningitis..... | 89 |
| 2.4.1.2. Study on TBC Meningitis..... | 90 |
| 2.4.2. Limitations of the study..... | 92 |
| 2.5. CONCLUSIONS | 92 |

| | |
|----------------------------|-----|
| LIST OF ABBREVIATIONS..... | 96 |
| BIBLIOGRAPHY..... | 100 |

Key words: acute meningitis, the immunochromatographic method, *Streptococcus Pneumoniae*, latex-agglutination, TBC meningitis, IgM anti-BK, IgG anti-BK, CSF

INTRODUCTION

Acute bacterial meningitis is an important chapter of infectious pathology and also a major health problem because of its relatively high morbidity and particular gravity, both through an increased lethality index and the many neuropsychological sequelae.

In the recent years, important progress has been made in the understanding of the pathogenetic mechanisms at the molecular level. Determination of the aetiology of acute bacterial meningitis in adults remains a matter of major interest. A large number of patients are under antibiotic treatment before admission into a hospital unit, which makes the identification of the pathogen involved rather difficult. Therefore, the development of new methods to help establish the aetiology is more than welcome. A special problem is raised by the bacillary aetiology, as this can be confirmed by direct microscopic examination or CSF culture only in very few cases. The presence, in many cases, of an uncharacteristic clinical picture and the development of potentially disabling sequelae requires even more a quick and accurate diagnosis.

The general part is divided into three chapters and summarizes the latest available data on the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of acute and bacillary bacterial meningitis in adults.

The personal research part is organized in four chapters.

The purpose of this study was to assess two new diagnostic methods for a better diagnosis of acute bacterial meningitis:

3. The immunochromatographic method (the NOW test) for the diagnosis of pneumococcal meningitis.
4. The determination of the anti-BK antibodies in serum and CSF for the diagnosis of acute bacillary meningitis.

We also analyzed other acute bacterial meningitis related issues, such as: personal background, clinical evolution, other laboratory data, treatment administered, prognosis.

Material and method: 87 patients admitted to the Infectious Diseases Hospital of Cluj-Napoca were studied for a period of five years, from December 2004 to December 2009, whom we divided into two groups: the first group consisted of 66 patients diagnosed with acute bacterial meningitis, including the cases of bacillary aetiology. Patients with TBC meningitis (20 cases) were included into this group based on the assumption that in most cases the clinical manifestations and evolution are characteristic for an acute infectious disease.

The second group, a witness group, included 21 patients admitted with the suspicion of acute meningitis, a suspicion which was not confirmed.

The diagnosis of acute bacterial meningitis was established based on the clinical picture of acute meningitis in the presence of the biochemical and cytological modifications of the CSF characteristics. The certainty etiologic diagnosis was based on pathogen isolation through: CSF culture (BacTAlert technique), identification of the Gram stained smear in the CSF performed after centrifugation, blood cultures or cultures of other pathological products. For the etiologic diagnosis, we employed two methods in order to highlight CSF specific bacterial antigens, namely: the immunological method (the latex agglutination test) and the immunochromatographic method (the so called NOW test – named by the producing company). For the etiologic diagnosis of the TBC meningoencephalitis we isolated the Koch bacillus from the CRL (the MB Bact technique), identifying it on the Ziehl-Neelsen smear or identifying the presence of cytological and biochemical changes in CSF, pathognomonic for bacillary aetiology. We also

determined specific antibodies of the Ig-M and Ig-G anti-BK type in both serum and in CSF by ELISA.

We calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and the 95% confidence intervals of these values, the Cohen coefficient of concordance of the diagnostic tests. Two diagnostic tests were compared using the ROC curves (receiver operating characteristic) based on the comparison of the areas under the curve (AUC). The relevance value of the tests used was established at $\alpha = 0.05$. Statistical calculations were performed using SPSS 13.0, Statistics 8.0, EpiInfo 2000 and Microsoft Excel.

Results and discussions

For the 46 patients studied, the Immunochromatographic method (the NOW test) showed a sensitivity of 87.5% and a specificity of 94.74%. The latex-agglutination method had a sensitivity of 87.5% and a specificity of 94.23%. By comparing the results obtained using the latex agglutination method and those obtained using the immunochromatographic method (the NOW test) we obtained similar results, without any statistically significant difference: $p = 0.48$.

Analyzing the results obtained for specific anti-BK immunoglobulins in serum and CRL for the 51 patients in the case group, out of which 20 were diagnosed with TBC meningitis based on the CSF examination in terms of biochemical and cytological- the culture for BK was positive only in one case. The following can be noticed:

5. For the serum IgM: the sensitivity was low: 30% and specificity was 80%.
6. For the serum IgG: the sensitivity was 60%, while its specificity was 30%.
7. For the IgM in CRL: the sensitivity was 10%, while its specificity was 93,55%.
8. For the IgG in CRL: the sensitivity was 25%, while its specificity was 87,10%.

Both for the IgM and the IgG determined in the CSF, the sensitivity was low: 10%, and 25% respectively. However, the specificity was high for both IgM and IgG determined in CSF: 93.55% and 87.10%.

The results obtained for serum antibodies are comparable to those seen in the case of the antibodies in CSF in terms of IgM sensitivity and specificity: 30% sensitivity in serum and 10% sensitivity in CSF, and 80% specificity in serum and 93.55% sensitivity in CSF. However, for IgG the results are slightly different: 60% sensitivity in serum and 25% sensitivity in CSF, with a specificity of 30% in serum and 87.10% in CSF.

We also obtained results that were statistically significantly different in patients with acute meningoencephalitis as compared to those in the witness group, results which have been less reported in the literature consulted.

Conclusions

18. In the case of the 46 patients with acute bacterial meningitis included in the study, the immunochromatographic method (the NOW test) showed a sensitivity of 87.5% and a specificity of 94.74%.
19. In the case of the 60 patients with acute bacterial meningitis included in the study, the latex agglutination method showed a sensitivity of 87.5% and a specificity of 94.23%.

Of the 30 patients who had been under antibiotic treatment before admission, one patient out of 26 had a positive latex test (3.85%), while of the patients who had not received antibiotic treatment before hospital admission, 9 out of 34 (26.47%) tested positive with latex agglutination, the difference being statistically significant: $p = 0.033$.

This can be explained by bacterial lysis and disappearance of the pathogens from CSF, as a result of the antibiotic treatment received.

20. A comparative analysis of the results obtained using the latex agglutination and the immunochromatographic method-test (NOW) has shown that the two methods have almost the same value.
21. The advantages of the NOW test are the following:
- it is simple,
 - it is fast,
 - it is easy to perform,
 - it has a high sensitivity and specificity.
22. The determination of the IgM, IgG anti-BK specific immunoglobulins in serum to confirm the diagnosis of TBC meningitis in the 20 patients with this diagnosis included in the study showed **a sensitivity of 30% for IgM and a sensitivity of 60% for IgG, a specificity of 80% for IgM and a specificity of 30% for IgG.**
23. The determination of the IgM, IgG anti-BK specific immunoglobulins in CRL to confirm the diagnosis of TBC meningitis in the 20 patients with this diagnosis included in the study, showed **a sensitivity of 10% for IgM and a sensitivity of 25% for IgG, a specificity of 93.55% for IgM and a specificity of 87.10% for IgG.** The results obtained differ significantly from those found in the literature.
24. The analysis of the clinical data and of the other laboratory examinations data of the material studied allowed us to make certain correlations of important value for the diagnosis, treatment and evolution of patients, highlighted in the Conclusions.
25. In as far as the presence of the infectious syndrome is concerned, there was a statistically significant difference between the two groups of patients, namely: $p = 0.01$; the patients included in the case group presented this syndrome in a greater percentage.

26. The intracranial hypertension syndrome was present in a similar percentage in the patients of both groups ($p = 0.24$).

This syndrome is a key-element in establishing the suspicion of acute meningoencephalitis, and requires an examination of the CSF and other imaging examinations to confirm diagnosis.

Of the 44 patients with intracranial hypertension syndrome, 11 (25%) had signs of outbreak, while no patients without intracranial hypertension syndrome had signs of the outbreak, which is a statistically significant difference: $p = 0.012$.

27. Altered consciousness before admission was correlated with some clinical and laboratory data:

- Age was significantly different depending on the presence of the impaired consciousness before admission. Patients with impaired consciousness before admission had significantly higher age than those with preserved consciousness: $p = 0.00003$.
- Of the 35 patients with altered consciousness before admission, 32 (91.43%) had meningeal irritation syndrome, as compared to only 22 (70.97%) out of the 31 patients without impaired consciousness before admission, which is a statistically significant difference: $p = 0.031$.
- Of the 35 patients who had altered consciousness before admission, 8 (22.86%) had a positive CSF direct microscopic examination (Gram smear) as compared to 0 patients of the 31 patients without impaired consciousness before admission, which is a statistically significant difference: $p = 0.005$.

28. Altered consciousness during hospitalization was correlated with clinical and evolutionary aspects:

- Patients with impaired consciousness during hospitalization had a significantly higher age than those with preserved consciousness: $p = 0.0008$.
- Of the 54 patients with meningeal irritation syndrome during hospitalization, 32 (59.25%) had impaired consciousness during

hospitalization, as compared to only one patient of 12 without meningeal irritation syndrome, which is a statistically significant difference: $p = 0.001$.

- Of the 56 patients who experienced fever during hospitalization, 31 (55.35%) had impaired consciousness during hospitalization, as compared to only 2 (20%) of 10 patients without altered consciousness during hospitalization, which is a statistically significant difference: $p = 0.039$.
- Of the 33 patients who had altered consciousness during hospitalization, 10 (30.3%) had a negative status (worsening, death) as compared to only 3 (9%) of the 33 without an altered the state of consciousness during hospitalization, which is a statistically significant difference: $p = 0.03$.

29. Altered consciousness in patients in the case group was correlated with age, with the infectious syndrome (clinical and biological inflammatory syndrome) with the meningeal irritation syndrome and / or signs of outbreak, and with certain serum biochemical changes (the nitrogen value) and CSF biochemical changes (albuminorahia). These correlations indicate that there are a number of factors that contribute to the alteration of the brain function in CNS infections.
30. Antibiotic treatment before admission influenced the onset of outbreak symptoms. These appeared in a lower, statistically significant percentage in the case of patients who received antibiotic treatment before hospitalization than in the case of those who did not receive antibiotic treatment, although this has a negative influence on determining the aetiology.
31. The presence of cardiovascular diseases and tumours in the background of patients with acute bacterial meningitis correlated with a poor outcome in a higher, statistically significant percentage as compared to patients with acute bacterial meningitis without these disorders.
32. Patients in the case group with a poor outcome had a significantly higher age than those with a favourable evolution.
33. Death among women patients in the case group occurred in a significantly higher percentage than in case men patients in the same group.
34. The overall analysis of the clinical and laboratory data of the patients included in the study shows one more time that CNS infection diagnosis is difficult to

establish. Sometimes onset symptoms are uncharacteristic (common to many diseases); these amplify over a short period of time, leading to delays or diagnosis errors (patients in the witness group).

CURRRICULUM VITAE

I. PERSONAL INFORMATION

- **Surname:** Tomescu
- **First name:** Șerban
- **Date and place of birth:** 14 March 1970, Cluj-Napoca, Cluj county
- **Current address:** no.8 Bizusa Street, sc.III, ap.103,tel.0264-540085
- **Marital status:** married to Cosmina Ioana Tomescu, Haematology specialist, one son-Vlad Ioan- a student

II. EDUCATION AND PROFESSIONAL ACTIVITY

D. Education

- **High-school:** a graduate of the Computer Science High-school in Cluj-Napoca, class of 1988
- **Academic education:** a graduate of the University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, class of 1994, length of academic training: 6 years
- **Post-graduate studies:** Residency in Infectious Diseases, length: 5 years, Specialty exam passed in 2002, Consultant examination passed in 2008, from 2003 Doctoral Candidate, discipline of infectious diseases, UMP "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, with issue "Present day diagnosis and treatment issues in acute meningitis in adults", Scientific Coordinator: Prof.Dr.Dumitru Cârstina
- **Participation to postgraduate training:**
Between 1999-2008 I attended the following training courses:
 - Practical Clinical Electrocardiography-March 1999
 - Paediatric Emergencies-April to June 2000
 - News in the Aetiological Therapy of Infectious Diseases-April 2001
 - News in the Treatment of Local Parasitic Diseases –May 2001
 - Medical-Surgical Emergencies - Acute Abdomen-March 2005
 - Gastroenterology and Population Hepatology -March 2005
 - Emerging / Re-emerging Principles of anti-microbial therapy-March 2008
 - News and Perspectives in Infectious Pathology-June 2008
 - Highlights in Infectious Diseases, August 2011

E. Professional competence

Infectious Diseases specialist

F. Professional activity

- 24 July 1995-23 October, doctor in training in Gynaecology Clinic I
 24 October 1995-23 January 1996, doctor in training in Paediatrics Clinic II
 24 January 1996-30 April 1996, doctor in training at the Hospital for Adults – The AIC- clinical section
 1 May 1996-31 March 1997, MD at the Ambulance Unit of Huedin
 1 April 1997-30 April 2002, resident physician at the Infectious Diseases Clinical Hospital, Cluj-Napoca
 June 1, 2002 to September 2008 - Infectious Disease specialist at the Infectious Diseases Clinical Hospital, Cluj-Napoca
 September 2008-present, Infectious Disease Consultant at the Infectious Diseases Clinical Hospital, Cluj-Napoca

III. SCIENTIFIC ACTIVITY

C. Scientific papers presented and published

1. Scientific papers presented and published

6. Judith Lengyel, Zoe Coroiu, **Șerban Tomescu**: Episod familial rar de toxoplasmoza, Revista Română de parazitologie, 2000, vol. X, p.53-54
7. Zoe Coroiu, Judith Bele, **Șerban Tomescu**: Considerații asupra riscului de infestare cu *Toxoplasma gondii* la femei de vârstă fertilă, Revista Română de parazitologie, 2000, vol. X, p.85
8. Doina Țățulescu, Monica Turdean, **Șerban Tomescu**, Cristian Jianu, Crina Frențiu, Claudia Bucur: Factori de prognostic rezervat în evoluția leptospirozei, Clujul Medical, 2002, vol. LXXV nr.4, p.528-532
9. **Șerban Tomescu**, Dumitru Cârștina: Patogenia și fiziopatologia meningitelor acute bacteriene, Clujul Medical, 2009, Vol. LXXXII-nr.3, p.347-352.
10. **Șerban Tomescu**, Doina Țățulescu, Dumitru Cârștina, Mirela Flonta, Cosmina Bondor, Monica Munteanu, Cristian Jianu: Identifying the pneumococcal antigen in the cephalorachidian fluid using the immunochromatografic method, North-Western Journal of Zoology 7 (1):148-150.

2. Scientific papers presented but not published

5. **Șerban Tomescu**, Judith Lengyel, Zoe Coroiu: Implicarea speciei *Toxoplasma gondii* în diagnosticul diferențial: The annual scientific session of works with international participation at the Public Health Institute, Cluj-Napoca, 1998, abstracts summary, p.23

6. Dorin Milaș, Liliana Melincovici, Dana Fodor, **Șerban Tomescu**: Studiu comparativ al hepatocarcinomului pe ficat sănătos și cirotic: The 9-th National Congress for Hepatology, Bucharest, 1999, abstracts book, p.63
7. Corina Itu, **Șerban Tomescu**, Dumitru Cârștina, Mihaela Lupșe, Ligia Ursu, R. Voina, A. Coșa, G. Gocan: Clinical and Immunological response in Bacterial Respiratory Complications of Measles in One-dose Vaccine Recipients, International Meeting of Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice, Genova, 1999, Abstract Book, p.92
8. Adriana Slavcovici, Dumitru Cârștina, **Șerban Tomescu**, Mihaela Lupșe, Nadia Sașcă, Mirela Flonta: Rezistența la antibiotice a bacililor Gram-negativi, The National Symposium of Infectious Pathology, Iași, 2003, abstracts book,

D. Participation to scientific events

- The Second National Congress with international participation in HIV / AIDS, Bucharest, December 1988
- Symposium on "News in the Treatment of Parasitosis", Cluj-Napoca, December 2002
- National Symposium of Infectious Pathology, Science, May, 2003
- Symposium on "Nosocomial Infections Causing Severe Sepsis", Cluj-Napoca, June, 2003
- The Ninth National Congress of Infectious Diseases, Craiova, September, 2004
- The National Conference: "Certainties and Perspectives in Internal Medicine", Ploiesti, August, 2005
- Days of the Scientific Institute of Infectious Diseases "Prof.Dr.Matei Bals" The three "H", chronic viral infections and potentially chronic, Bucharest, October, 2005
- National Symposium of Infectious Pathology, Iasi, September, 2006
- Symposium "Semiology and Pain Management in Present-day Medical Pathology", Cluj-Napoca, November, 2007
- Symposium on "The New Generation Fluoroquinolones- Current State of the Treatment of Hospitalized Respiratory Tract Infections " Cluj-Napoca, February, 2008
- The Tenth National Congress of Infectious Diseases with international participation, Cluj-Napoca, June 2008
- Symposium on "Advantages of Using Beta Blockers to Treat Hypertension and Modern IC", Cluj-Napoca, April 2010
- National Conference of Infectious Diseases "Infection Today. Where is Therapy Heading?", Cluj-Napoca, September 2010