

CORNELIA CALCÎI^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2}, MARIA MOLDOVAN³,
NINEL REVENCO^{1,2}

MENINGITA TUBERCULOASĂ – DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul de Diagnostic German

SUMMARY

TUBERCULOUS MENINGITIS – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND PARTICULARITIES OF EVOLUTION

Key words: meningitis, tuberculosis, tuberculous meningitis

Background. Tuberculous meningitis (MTB) is a subacute meningeal disorder, which is a major problem among children, especially in countries with a precarious economic level. It is often associated with disability and death.

The **aim** of this paper is to present diagnostic criteria and evolutionary particularities of tuberculous meningitis in the pediatric population starting from the description of two clinical cases.

Material and methods: Two clinical cases of positive tuberculous meningitis in one case and with death are reported in the second case. The patients were hospitalized in the neurology section of the Institute of Mother and Child (IMMIC) in 2019, with the initial diagnosis of undetermined meningoencephalitis of an etiology complicated with occlusive hydrocephalus.

Results: Cerebral CT scan results confirmed the early association of occlusive hydrocephalus in both cases, and pulmonary CT – multiple calcifications in the lymph nodes, suggesting the diagnosis of tuberculous meningitis confirmed by the GeneXpert technique.

Conclusions: Tuberculous meningitis is the most common form of central nervous system tuberculosis. The cardinal symptoms of tuberculous meningitis are fever and headache, which also occurs in other neuroinfections, which requires maximum vigilance from physicians in establishing the correct diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ МЕНИНГИТ – ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ключевые слова: менингит, туберкулёз, туберкулёзный менингит

Введение. Туберкулёзный менингит – это подострое заболевание менингеальной оболочки головного мозга, с высокой частотой заболевания среди детей, в особенности в странах с низким социальным уровнем развития. Это заболевание относится к заболеваниям с высоким уровнем инвалидности и смертности.

Целью данной статьи является предоставление критериев для постановления диагноза и описание особенностей течения данного заболевания среди детского населения, посредством двух клинических случаев.

Материалы и методы: Два клинических случая с подтвержденным туберкулёзным менингитом, из которых второй случай с летальным исходом. Оба ребенка являлись пациентами детского неврологического отделения Института Матери и Ребёнка в 2019 году, с предварительным диагнозом менингоэнцефалит неясной этиологии, осложненный обструктивной гидроцефалией.

Результаты: Заключение КТ головного мозга подтверждает обструктивную гидроцефалию, предшествующую заболеванию в обоих случаях, а также КТ грудной клетки – многочисленные кальцинаты в лимфотических узлах, предполагая туберкулёзную этиологию менингита, которая в дальнейшем была подтверждена GeneXpert методом.

Выводы: Туберкулёзный менингит является самой частой формой поражения центральной нервной системы при туберкулёзе. Основными клиническими симптомами являются температура и головная боль, которая часто проявляется и при нейроинфекции, что требует особенного внимания врачей при постановки правильного диагноза.

Introducere. Meningita tuberculoasă (MTB) reprezintă o problemă majoră printre copii. Deseori se asociază cu invaliditate și deces. La nivel mondial, MTB reprezintă majoritatea deceselor cauzate de TB. Se estimează că TB la copii reprezintă 10-20% din totalul cazurilor de TB în țările cu o economie slab dezvoltată, reprezentând 8-20% din decesele legate de tuberculoză. Aproximativ 25% din cazuri de TB la copii sunt extrapulmonare, meningita tuberculoasă fiind cea mai gravă formă [6].

Meningita tuberculoasă este o afecțiune meningeală subacută, care se prezintă în diferite etape.

Prima etapă se caracterizează prin simptome nespecifice: subfebrilitate, dureri de cap, iritabilitate, somnolență, stare generală de rău, vărsături, fotofobie, apatie și greutate redusă / pierdere în greutate. La sugari, pot fi prezente simptomele: stagnarea / pierderea reperelor în dezvoltare, extinderea fontanelei anterioare, febră, tuse, conștiență modificată și convulsii. Rigiditatea gâtului este în mod caracteristic absentă. Aceasta durează aproximativ 1-2 săptămâni. Prezența semnelor și simptomelor nespecifice face dificilă suspectarea și diagnosticarea TBM în prima etapă. Un istoric de contact cu un pacient cu formă activă de tuberculoză (~ 50% cazuri) poate fi, de asemenea, important.

A doua etapă se caracterizează, de obicei, printr-un debut brusc, cu următoarele semne: letargie, rigiditatea gâtului, semne pozitive meningeale, hipertonie, convulsii, vărsături și deficit neurologic focal. Pe parcurs are loc dezvoltarea hidrocefaliei, creșterea presiunii intracraniene, a encefalitei cu tulburări de orientare / de mișcare / de vorbire, implicarea nervilor cranieni (30% -50% cazuri), cel mai frecvent – al VI-lea nerv, și pierderea vederii. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați clinic în această etapă.

Urmează de cea de-a *treia etapă*, în care are loc asocierea posturii de decorticare / decerebrare, hemiplegie, comă și, eventual, deces [6].

Scopul lucrării este de a prezenta criteriile de diagnostic și particularitățile evolutive ale meningitei tuberculoase în populația pediatrică pornind de la descrierea a două cazuri clinice.

Material și metodă: Sunt relatate două cazuri clinice de meningită tuberculoasă cu evoluție pozitivă, într-un caz, și cu deces, în cel de-al doilea caz. Pacienții au fost spitalizați în secția neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMȘIC) în anul 2019, cu diagnosticul inițial de meningoencefalită de etiologie nedeterminată complicată cu hidrocefalie ocluzantă.

Prezentarea cazurilor clinice.

Caz clinic 1. O pacientă cu vârstă de 9 luni. Istoricul bolii: a prezentat febră timp de 2 săptămâni, vome repetate, neliniște, strabism convergent pe stânga apărut cu 14 zile în urmă, bombarea fontanelei anterioare. Cu o săptămână înainte de internare în clinica noastră, copilul a urmat tratament în spitalul raional, cu simptome de febră, vome și regurgitații, strabism convergent, țipăt cerebral. Deoarece nu survineau ameliorări în tabloul clinic, în urma terapiei administrate, copilul a fost transferat la IMȘIC cu suspjecția unui proces de volum intracerebral.

Anamneza vieții: copil din sarcina a IV-a, nașterea a IV-a, din mamă neexaminată, născut la 39 săptămâni de gestație, cu greutatea 2224 gr, talia 45 cm, fiind transferat la a 8-a zi la un centru de plasament.

Parametrii vitali la internare: t- 38,0°C, pulsul (Ps) 155/min, frecvența respirației (FR) 44/min, tensiunea arterială (TA) 94/52 mmHg, saturația cu oxigen (SpO₂)-92%, TRC- 3 sec., tegumentele palide-surii, calde, moderat marmorate, cianoză periorală și periorbitală, mucoasele vizibile curate, istmul faringian ușor hiperemiat, ganglionii limfatici periferici nu se palpează, elasticitatea și turgorul țesuturilor scăzute, plica cutanată revine ușor la normal, respirația aspră, diminuată bilateral, raluri uscate, dispnee mixtă moderată cu tiraj intercostal cu participarea mușchilor auxiliari, zgomotele cardiace ritmice, atenuate, suflu sistolic la apex, abdomenul moale, ficatul și splina la rebordul costal.

Statutul neurologic: copilul conștient, deschide ochii spontan, urmărește, strabism convergent pe stânga, pupilele (stânga=dreapta) OS=OD, fotoreacția prezentă, tonusul muscular majorat moderat, redoare cefalică prezentă, ROT prezente, semne meningiene pozitive, fontanela anterioară (FA) 3,0 x 3,0 cm, este bombată, tensionată, pulsează.

Investigațiile inițiale au arătat anemie ușoară, hemoglobina (Hg) 109 g/l, eritrocite 3,3x10⁶/l, numărul de leucocite la limita de sus a normei 9,7x 10⁹ /l. Probele pentru aprecierea funcției renale, electroliții și probele hepatice – în limite normale. Viteza de sedimentare a hematiilor – 8 mm/oră. Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) a relevat o disociație celulo-proteică: 69 celule/mcl, proteină 1,2 g/l, glucoză 1,0 mmol/l, cloruri 92 mmol/l, limfocite 46. La examenul prin neurosonografie s-a constatat o ventriculomegalie și arhitectonica creierului de ecogenitate ștersă, sporită, iar CT cerebrală – hidrocefalie tetraventriculară de grad pronunțat (decompensată, posibil obstructivă), asociată cu edem periventricular cu îngustarea difuză a spațiilor cefalorahidiene extraaxiale, otită medie pe dreapta, mastoidită pe

dreapta (fig. 1). CT a toracelui – calcifieri în ganglionii limfatici paraaortali, subcarinali, parahilari bilateral (care indicau indirect originea tuberculoasă), calcinate pulmonare în S1, S9 pe dreapta și în S9, S10 pe stânga (fig. 2).

A fost stabilit *diagnosticul*: Tuberculoza ganglionilor intratoracici. Meningită tuberculoasă secundară. Hidro-

cefalie tetraventriculară de grad pronunțat, posibil obstructivă. Alte anemii prin carență de fier. Malnutriție proteino-energetică moderată.

Copilul a fost transferat la spitalul de fziopneumologie pentru tratament specific. Evoluția cazului – cu ameliorare.

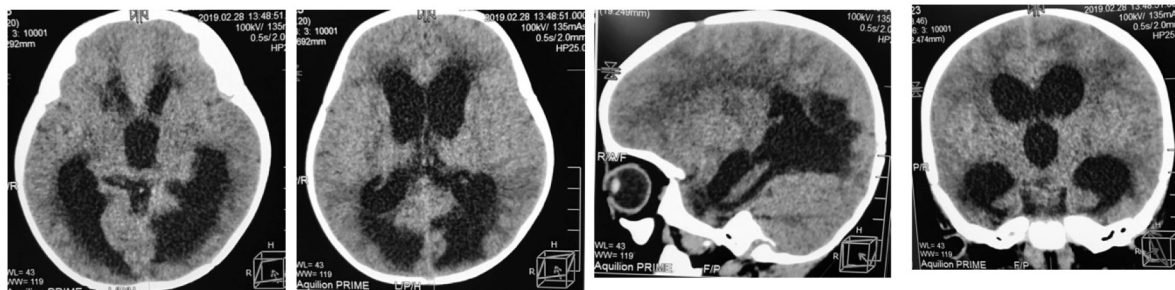


Fig. 1. Hidrocefalie tetraventriculară de grad pronunțat, asociat cu edem periventricular cu îngustarea difuză a spațiilor cefalorahidiene extraaxiale.

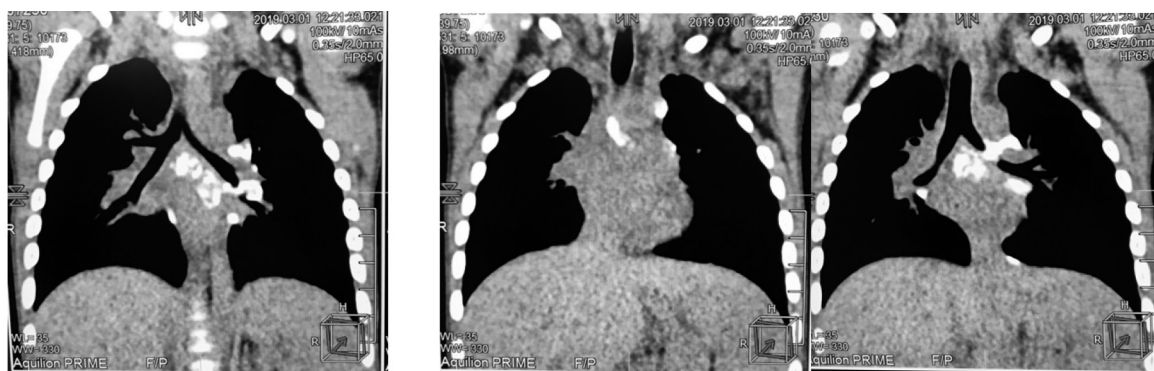


Fig. 2. Calcifieri în ganglionii limfatici paraaortali, subcarinali, parahilari bilateral, calcinate pulmonare în S1, S9 pe dreapta și în S9, S10 pe stânga.

Concluzii la cazul clinic 1. Prezentarea clinică specifică unei meningite, în asociere cu rezultatele examinărilor clinico-paraclinice sugestive unei meningite tuberculoase, în cadrul unui proces pulmonar specific, a condiționat argumentarea corectă a diagnosticului și efectuarea unui tratament specific, ceea ce s-a soldat cu o evoluție pozitivă a bolii.

Caz clinic 2. O pacientă cu vârsta de 17 ani, s-a adresat cu acuze de neliniște, hipersalivație, vomă repetate, cefalee difuză, deviația gurii și a limbii spre stânga, dereglări de vorbire tranzitorii, dureri difuze în abdomen, apatie, febră până la 40°C. Cu 2 săptămâni înainte de adresare pacienta a urmat tratament ambulatoriu, având semne catarale, tuse, dureri în gât. După 7 zile starea se agravează prin intensificarea cefaleei și obstrucție nazală. Este internată în spitalul raional, unde se efectuează puncția lombară, iar în LCR se constată o deviație celulo-proteică cu citoză – 24 celule pe contul limfocitelor, proteiorahie – 1,8 g/l, reacția Pandi +++, nivelul de glucoză – 1,85 mmol/l. A fost inițiat tratamentul cu Ceftriaxon, însă nu s-au apreciat ameliorări în starea pacientei. Ulterior, a fost transferată în secția de neurologie a IMȘC. Examenul prin CT cerebrală nu a relatat inițial semne de afectare cerebrală.

Antecedente: timp de 6 luni pacienta prezenta un sindrom psihastenic, fiind consultată de psihiatru, iar, cu 4 luni înainte de apariția simptomelor sus – numite pacienta a fost internată în secția de terapie intensivă a IMȘC cu acuze de dureri abdominale, subfebrilitate, slăbiciune generală, inapetență, grețuri, vomă repetate, abdomenul mărit în dimensiuni. Cu scop de diagnostic, a fost efectuată laparoscopia. S-au eliminat 3 litri de lichid seros. S-a efectuat adezioliza aderențelor intestinale. Rezultatul examenului histopatologic: fragmente de țesut muscular și țesut conjunctiv cu congestie venulară, hemoragii focale prin diapedeză și necroză miliară cu reacție celulară discretă macrofagală. Cu regret, prezența elementelor de necroză miliară, nu a atenționat medicul chirurg spre o examinare mai detaliată a pacientei.

Statusul neurologic la internare: tulburări de conștiință, orientare slabă în timp și spațiu, periodic – excitație. Starea nervilor cranieni – fără semne patologice, deficit motor – absent, reflexele osteotendinoase (ROT) D=S, exagerate, prezent clonusul plantar bilateral, cu accent pe dreapta, prezente semne meningiene pronunțate, astazie, instabilitate în poziția Romberg, tremor intenționat la îndeplinirea probei indice-nas. La radiografia toracică s-au determinat semne de boală respiratorie acută. După

o zi starea pacientei se agravează: conștiența se dereglează până la nivel de obnubilare – sopor, Scala Glasgow – 9-10 puncte, se constată cefalee pronunțată, sindrom febril, sindrom toxic, redoarea cefei pronunțată, semne meningeene pozitive; obiectiv: tegumentele curate, pale; mucoasele umede, curate; istmul faringian hiperemiat, fără depuneri patologice; în pulmoni respirație veziculară, raluri absente, zgomotele cardiace ritmice, atenuate, abdomenul moale, accesibil la palparea profundă, ficatul +2,0 cm de la rebordul costal; splina – normală, actele fiziologice în limitele normei.

A fost stabilit un *diagnostic preventiv*: meningoencefalită acută de etiologie neidentificată.

Au fost efectuate următoarele examinări: probele la gripă – negative; LCR: citoza 77, neutrofile – 56, proteina – 1,68 g/l, glucoza – 0,6 mmol/l. S-a indicat tratament antibacterian cu Cefatoxim și terapie antiedem (în conformitate cu protocolul clinic național). Cu toate acestea, starea pacientei se agravează în continuare. Luând în considerare nivelul crescut al proteinei și nivelul scăzut al glucozei în LCR, s-a indicat consultația ftiziatriului, care a exclus diagnosticul de meningită tuberculoasă

(prin examinări specifice la tuberculoză). Se sugerează – meningită virală. S-a recomandat – Aciclovir. Cu toate acestea, starea pacientei continuă să se agraveze. Se efectuează a 3-a puncție lombară (la 8 zile de la internare): Reacția Pandy ++++, citoza – 605 (neutrofile – 560, limf. – 45), proteina – 2g/l, glucoza – 0,8mmol/l. Este efectuată analiza repetată pentru identificarea tuberculozei (GeneXpert), care s-a dovedit a fi pozitivă. La examenul prin CT a toracelui se determină prezența ariilor fibro-atelectatice în S3, S5 pe dreapta, S3, S5, S10 pe stânga, asociată cu prezența bronșectaziilor; calcinat solitar în proiecția ganglionilor limfatici subcarinali. CT abdominală: hepatosplenomegalie de grad moderat și semne de colecistită acută. CT cerebrală repetată: dinamică negativă, cu evoluție spre hidrocefalie decompensată, obstructivă (fig. 3). Consultația ftiziatriului repetată: se constată diagnosticul de meningită tuberculoasă și se inițiază tratamentul specific antituberculos. În pofida tratamentului intensiv aplicat, starea pacientei se agravează până la comă. Peste 15 zile de la spitalizare s-a instalat brusc un stop cardiorespirator. S-au inițiat măsurile de resuscitare cardiopulmonară care au durat 60 minute, dar fără efect, constatându-se moartea biologică.

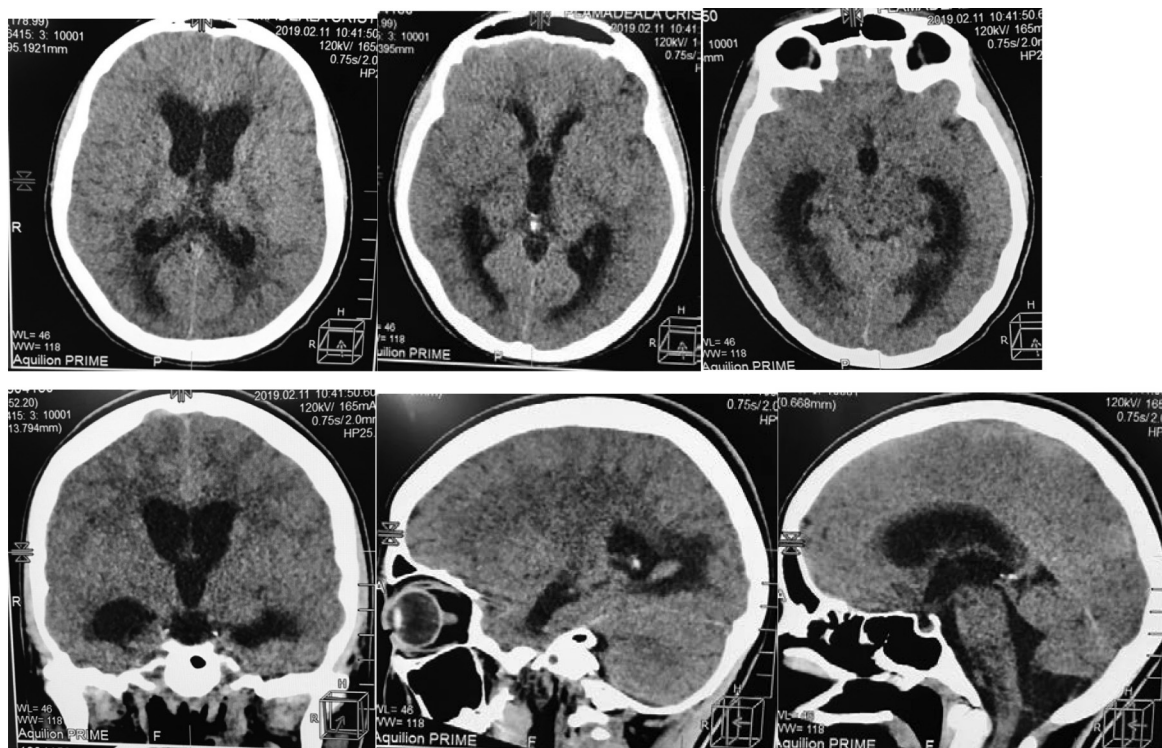


Fig. 3. CT cerebral – se constată prezența unei hidrocefalii interne ocluzante.

Epicriza clinico-anatomopatologică: În baza necropsiei, examenului histologic și bacteriologic al materialului necroscopic a defunctului, s-a constatat că pacienta suferea de o tuberculoză, forma generalizată cu afectarea pulmonilor, ficatului, rinichilor, intestinelor, ganglionilor limfatici și encefalului, care a dus la o intoxicație tuberculoasă severă, urmată de insuficiență cardiorespiratorie și edem cerebral.

Concluzii la cazul clinic 1. Prezentarea clinică cu tulburări psihice timp de 6 luni, subfebrilitatea și manifestările gastrointestinale (cu 4 luni anterior), simptomele unei meningite cu tulburări LCR (proteinurie accentuată, glucorachie scăzută), au fost sugestive pentru o infecție cu tuberculoză, care inițial n-a fost confirmată prin examinări specifice. Întârzierea diagnosticului și tratamentului specific s-a soldat cu o evoluție nefavorabilă a bolii.

Discuții. În absența unor criterii standardizate de diagnosticare, în 2010, a fost propusă o definiție de consens pentru meningita tuberculoasă (MTB), cu scopul de a fi utilizată în cercetarea clinică viitoare. Criteriile pentru definirea MTB sunt aplicabile indiferent de vârsta pacienților, de starea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau de resursele disponibile în cadrul cercetării.

Pacienții sunt stratificați ca fiind definiți, probabili și posibili pentru diagnosticarea MTB conform acestor criterii [9].

I. Criteriile clinice includ:

- Durata simptomelor > 5 zile (scor: 4)
- Simptomele sistemice sugestive pentru TB (> 1 din următoarele):
 - scădere în greutate / creștere redusă în greutate;
 - transpirații nocturne;
 - tuse > 2 săptămâni (1 an);
 - un contact apropiat;
 - testul de sensibilitate la tuberculină pulmonară sau testul de sensibilitate la tuberculină sau interferon (IFN) pozitiv, numai la copii <10 ani (scor 2);
 - deficit neurologic focal (excluzând paralizile nervului cranian) (scor: 1);
 - paralizie (scor: 1) și conștiență modificată (scor: 1).

Scorul maxim al categoriei este 6.

II. Criteriile pentru lichidul cefalorahidian includ:

- aspect clar (scor: 1);
- celulele 10-500 / μ L (scor: 1);
- predominanța limfocitelor > 50% (scor: 1);
- concentrația proteinelor > 1g / l;
- raportul glucozei plasmatică <50% sau glucoză absolută a LCR < 2,2 mmol / L (scor: 1).

Scorul maxim al categoriei – 4.

III. Criteriile imagistice cerebrale includ:

- hidrocefalie (scor: 1);
- afectarea (sporire) meningeală bazală (scor: 2);
- tuberculom (scor: 2);
- infarct (scor: 1) și precontrast: hiperdensitate bazală.

Scorul maxim al categoriei – 6.

IV. Dovadă a tuberculozei în altă parte, include:

- radiografia toracică sugerând semne de TB activă = 2;
- miliar TB = 4 (scor: 2/4);

- tomografie computerizată (CT) / imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) / ultrasunete pentru TB în afara sistemului nervos central (SNC) (scor: 2);
- bacili rapid identificați sau Mycobacterium tuberculosis cultivat dintr-o altă sursă (ex.: spută, ganglioni, spălare gastrică, urină și culturi de sânge) (scor 4) și amplificare cu acid nucleic pozitiv M. tuberculosis (NAAT) extraneural (scor: 4).

Scorul maxim al categoriei – 4.

Pacientul este etichetat ca fiind un caz de MTB definitiv atunci când sunt îndeplinite criteriile clinice de comun cu unul sau mai multe din următoarele criterii:

- *MTB clasică:* LCR – pânza de fibrină, numită „pânză de păianjen”, Mycelium (M.) tuberculosis cultivat din LCR sau M. tuberculosis LCR pozitiv de la un pacient care prezintă simptome sau semne sugestive pentru meningită – TB în creier sau măduva spinării, împreună cu simptome sau semne sugestive și modificări ale LCR; sau meningită vizibilă (la autopsie).
- *Diagnostic de MTB probabil:* este etichetat atunci când sunt prezente criteriile de intrare clinică plus un punctaj total de diagnosticare de 10 sau mai multe puncte (când imagistica cerebrală nu este disponibilă) sau 12 sau mai multe puncte (când imagistica cerebrală este disponibilă) plus excluderea diagnosticelor alternative. Cel puțin 2 puncte ar trebui să provină fie din LCR, fie din criterii imagistice cerebrale.
- *Diagnostic de MTB posibil:* Criteriile de intrare clinică plus un scor total de diagnosticare de 6-9 puncte (când imagistica cerebrală nu este disponibilă) sau 6-11 puncte (când este disponibilă imagistica cerebrală) plus excluderea diagnosticelor alternative [8].

Un eventual caz de MTB nu poate fi diagnosticat sau exclus fără a efectua o puncție lombară sau imagistică cerebrală [8].

Un caz clasic de MTB prezintă, de obicei, un LCR cu 10-500 celule / μ L care sunt polimonucleare inițial și limfocite mai târziu. O rată scăzută de glucoză < 40 mg / dl (rar < 20 mg / dl), sau un raport de glucoză < 50% în LCR / plasma, sau un conținut ridicat de proteine (400 – 5000 mg / dl), este sugestiv pentru diagnosticarea MTB. Nivelul lactatului în LCR este, de obicei, ridicat la 5-10 mmol / l (interval normal, 1,2-2,1 mmol / L). Constatările LCR menționate mai sus nu sunt specifice pentru MTB și pot fi văzute în alte condiții, incluzând meningita bacteriană non-micobacteriană tuberculoasă (MTB), meningita fungică, Cryptococcus neoformans, meningita carcinomatoasă și hemoragia subarahnoidiană [4].

Examinările LCR trebuie efectuate cu colorații specifice. Randamentul examinării LCR poate fi mărit prin unele măsuri simple, cum ar fi prelevarea a cel puțin 10 ml de probă LCR, efectuarea unei examinări repetate a

eșantionului și efectuarea unei puncții lombare înainte sau imediat după începerea tratamentului. De asemenea, eșantionul trebuie centrifugat la o forță de centrifugare mare timp de 20 de minute, urmată de o examinare atentă timp de cel puțin 20 de minute [15].

Cel mai performant parametru biochimic pentru „controlul” în TBM a fost adenozin – deaminaza (ADA), cu o specificitate de 95% [13]. Activitatea medie ADA la pacienții cu TBM a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul non-MTB cu $P < 0,01$, demonstrând rolul său de adjuvant rapid și accesibil în diferențierea TBM de cea non-TBM [2]. Măsurătorile ADA s-au dovedit a fi utile în prezicerea rezultatelor neurologice slabe în cazurile de MTB pediatrică [7].

Un avans recent de diagnostic este Xpert MTB / rifampicina (RIF), un test automatizat de amplificare a acidului nucleic pentru MTB, aprobat de OMS (WHO) în decembrie 2010 [17].

Aceste metode moleculare sunt mai utile atunci când medicamentele împotriva tuberculozei au fost deja inițiate. Câteva studii relevă scăderea numărului leucocitelor LCR și a nivelului proteic la pacienții HIV-pozitivi. Examinarea LCR poate fi chiar normală la 5% dintre pacienții cu HIV pozitivi cu TBM [3, 16].

Alte teste de diagnostic în MTB. Acestea includ testele auxiliare care ne ajută să ajungem la un diagnostic de TBM. Testul cutanat cu tuberculină (test Mantoux): poate fi nereactiv în 50% cazuri de TB la nivelul SNC. De aceea, este utilă susținerea diagnosticului de TBM atunci când acesta este pozitiv, dar un Mantoux pozitiv izolat nu poate fi folosit pentru a marca un caz de TBM, deoarece reacțiile fals pozitive / fals negative sunt cunoscute. Radiografia toracică: ajută la localizarea semnelor de TB activă, dar poate fi normală în 20% -50% din cazurile de TBM. Măsurarea IFN- γ eliberată de limfocite: este un test specific (70% -90%), dar cu o sensibilitate scăzută (50% -70%). Este disponibil pentru diagnosticarea TB latente. În prezent, utilizarea acestor teste este limitată în țările în curs de dezvoltare datorită costului ridicat [1].

În diferite studii efectuate pe o perioadă lungă de timp, s-a demonstrat că IRM are o sensibilitate mai mare decât o scanare CT. O scanare CT poate fi normală inițial în aproape 30% din cazuri, ceea ce nu exclude inițial posibilitatea unei TBM [1]. Constatările obișnuite privind neuroimaginele observate în TBM sunt prezentate mai jos:

- Hidrocefalie comunicantă – 80%;
- Sporire meningeală bazală – 75%;
- Infarctele cerebrale – 8-44%;
- Tuberculoame – 8-31%.

Tratamentul. În conformitate cu orientările recente revizuite privind programul național de control al tuberculozei (2016), a fost propus un regim zilnic cu combinație de doze fixe de medicamente antituberculoase

de primă linie. Pentru cazurile de TB nou – diagnosticate, tratamentul în *faza intensivă* va consta în 8 săptămâni de: (1) izoniazid, (2) RIF, (3) pirazinamidă și (4) etambutol în doze zilnice conform celor patru categorii de bandă de greutate. Nu va fi necesară extinderea fazei intense. Numai pirazinamida va fi oprită în faza de continuare, în timp ce restul vor fi continuate ca doze zilnice [10].

Potrivit recomandărilor Societății Americane de TUB/ Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) / Societății de Boli Infecțioase din America (2003), se recomandă un regim de 9-12 luni.

Recomandările Societății Britanice de Infecție (2009) sugerează un minim de 12 luni, în timp ce recomandările OMS (2010) justifică tratamentul de 9-12 luni, pentru a reduce riscul de invaliditate și de mortalitate.

Dozele recomandate ale preparatelor într-un caz de TBM, sunt următoarele:

- Rifampicină: 10-15 mg / kg / zi (maxim 600 mg)
- Isoniazid: 10-15 mg / kg / zi (maxim 300 mg)
- Pyrazinamidă: 30-35 mg / kg / zi (maxim 2 g)
- Ethambutol: 20 mg / kg / zi (maxim 1 g)
- Prednisolon: 2-4 mg / kg / zi timp de 4-6 săptămâni, urmată de reducerea în următoarele 2-3 săptămâni.

Urmărirea clinică trebuie efectuată cel puțin o dată pe lună. În cadrul ei se evaluează

ameliorarea simptomelor, creșterea în greutate și se efectuează monitorizarea oricărei reacții adverse la tratamentul antituberculos (TAT).

Pentru cazurile de tuberculoză pulmonară asociată, trebuie efectuată o examinare a frotiului sputei la sfârșitul fazei intense și la finalizarea tratamentului. În caz de agravare clinică, aceasta poate fi efectuată oricând, chiar și în timpul fazei continui. O radiografie toracică ar trebui să fie oferită oricând este necesar. Testul funcției hepatice trebuie obținut la momentul inițial, la 2, 4, 6 și 8 săptămâni și apoi lunar pentru primele câteva luni de tratament. Testarea HIV trebuie efectuată în toate cazurile de tuberculoză. Se recomandă o urmărire pe termen lung la sfârșitul perioadei de 6, 12, 18 și 24 luni. În timpul tratamentului TAT, copilul trebuie monitorizat pentru reacții adverse ale TAT [1].

Complicațiile întâlnite frecvent în timpul tratamentului. Din cauza prezenței inițial a semnelor și simptomelor nespecifice, a lipsei anumitor criterii de diagnosticare și a sensibilității scăzute a diferitelor teste, majoritatea cazurilor de TBM sunt diagnosticate foarte târziu. Ca urmare, acestea au fost asociate cu un risc crescut de complicații ulterioare.

Imediate:

- Tulburări electrolitice: Hiponatriemia este cea mai frecventă (35% -65% cazuri) / sindromul de secreție

inadecvată a hormonului antidiuretic (ADH) / sensibilitatea renală la ADH.

- Convulsii: Aproape 50% din copiii prezintă crize convulsive. Acestea pot fi tonico-clonice focale sau generalizate, în funcție de implicarea SNC. Fenitoina rămâne cel mai frecvent medicament antiepileptic de alegere. Altele, inclusiv valproatul, trebuie evitate din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate. Alte medicamente antiepileptice pot afecta metabolismul medicamentelor TAT.
- Tensiunea intracraniană crescută: trebuie monitorizată, cu măsuri de presiune intracraniană antirezistentă.
- Vasculita: apare în cazul vasospasmului cerebral, inflamației meningelor sau vasculopatiei obliterative. Artera carotidă interioară distală, artera cerebrală mijlocie proximală și ramurile sale perforante rămân cele mai comune locații implicate. Corticosteroizii, datorită rolului lor antiinflamator au fost utilizați pe scară largă în vasculite. Totuși conform unor studii recente, corticosteroizii nu reduc în mod semnificativ numărul de infarcte noi sau amploarea hemiplegiei reziduale la copii sau adulți. Doar aspirina ar putea reduce incidența accidentului vascular cerebral, dar acest efect trebuie confirmat în studii mai mari [5, 11, 14].

Complicații pe termen scurt:

- Hidrocefalie comunicantă: Aproximativ 80% din cazurile de TBM, mai frecvente decât cele noncomunicantă (acetazolamida și furosemidul). O intervenție chirurgicală și o manevră ventriculoperitoneală (VP). Trebuie luată în considerare și posibilitatea meningitei piogenice.
- Paralizia nervilor cranieni
- Diabet insipid
- Tensiunea intracraniană crescută (HIC)

Complicații pe termen lung:

- Incapacitate cognitivă
- Epilepsie
- Accident vascular cerebral
- Hidrocefalie
- Mieloradiculopatie
- Implicarea hipotalamică: obezitatea, pubertatea precoce, diabetul insipid, sindromul Frohlich (adipozogenital) și întârzierea creșterii.

Sechele:

- Defecte cognitive / dizabilități intelectuale
- Efectele emotionale: pacient nefericit și anxios, scurt-temperat, perseverent și agresiv
- Limitări fizice

- Cefalee
- Epilepsie
- Deficit neurologic
- Probleme de comportament
- Salivație
- Orbire
- Surditate
- Nespecifice [12]

Prognostic. Stadiul clinic și vârsta la care este inițiat tratamentul este cel mai important determinant pentru supraviețuire și sechele. Vârsta tinerilor, malnutriția, hidrocefalia, prezența deficiențelor neurologice focale, boala miliară, boala debilitantă care stă la bază sau infecția HIV, sunt asociate cu prognosticul sărac. Aproape 10% -85% din toate cazurile dezvoltă sechele la maxim în etapa a 3-a. Recurența sau apariția simptomelor noi, a semnelor fizice și radiologice (expansiune neobișnuită sau formarea unei noi leziuni tuberculoase) la un pacient care a prezentat anterior o ameliorare cu TAT adecvată, este numită reacție paradoxală. Mai frecvent observată la persoanele coinfectate cu HIV, poate afecta de asemenea 2% -15% din populația HIV-negativă [1].

Concluzii: Tuberculoza la copii este o problemă majoră de sănătate publică în țările cu un nivel economic precar, meningita tuberculoasă, cea mai frecventă formă a tuberculozei sistemului nervos central fiind o complicație gravă cu mortalitate și morbiditate ridicată. Simptomele cardinale ale meningitei tuberculoase sunt febra și cefaleea, acestea întâlnindu-se și în alte neuroinfecții, ceea ce necesită o vigilență maximă din partea medicilor în stabilirea corectă a diagnosticului. Majoritatea cazurilor de MTB sunt diagnosticate cu întârziere, astfel că, în ciuda terapiei adecvate, morbiditatea și mortalitatea continuă să rămână ridicate.

Bibliografie:

1. Aulakh R, Chopra S. Pediatric Tubercular Meningitis: A Review. J Pediatr Neurosci. 2018;13(4):373-382.
2. Bindu TH, Reddy RM. Role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in children. Int J Contemp Pediatr. 2017; 4:411-4
3. Garg R, Sinha M. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Journal of Neurology. 2011; 258:3-13
4. Holbrook I, Beetham R, Cruickshank A, Egner W, Fahie-Wilson M, Keir G, et al. National audit of cerebrospinal fluid testing. Ann Clin Biochem. 2007; 44:443-8
5. Hwaites G, Macmullen-Price J, Tran T, Pham P, Nguyen T, Simmons C, et al. Serial MRI to determine

- the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol.* 2007; 6:230–6.
6. Israni A, Dave D, Mandal A, Singh A, Sahi P, Das R, et al. Tubercular meningitis in children: clinical, pathological, and radiological profile and factors associated with mortality. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Jul-Sep; 7(3): 400–404.
 7. Jakka S, Veena S, Rao AR, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis. *Infection.* 2005; 33:264–6
 8. Kurien R, Sudarsanam TD, Thomas K, Samantha S. Tuberculous meningitis: a comparison of scoring systems for diagnosis. *Oman Med J.* 2013; 28:163–6.
 9. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: A uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:803–12.
 10. RNTCP 2016. Revised National Tuberculosis Programme NSP-2012-2017. Available at <https://www.tbfacts.org>
 11. Schoeman J, Janse van Rensburg A, Laubscher J, Springer P. The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol.* 2011; 26:956–62
 12. Schoeman J, Wait J, Burger M, van Zyl F, Fertig G, van Rensburg AJ, et al. Long-term follow up of childhood tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44:522–6
 13. Solari L, Soto A, Agapito JC, Acurio V, Vargas D, Battaglioli T, et al. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2013; 17:e1111–5
 14. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009;59:167–87.
 15. Thwaites G, Chau T, Farrar J. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:378–9
 16. Thwaites G, Tran T. Tuberculous meningitis: Many questions, too few answers. *Lancet Neurology.* 2005;4:160–70.
 17. World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report 2013. Geneva: WHO; 2013. [Last accessed on 2015 Dec 15]. Available from: http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf