

# MENINGITELE BACTERIENE LA COPII

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

## REZUMAT

Lucrarea trece în revistă meningitele bacteriene la copil. Se fac referiri la: epidemiologia, patogenia, manifestările clinice și diagnosticul meningitelor bacteriene. Un spațiu important se acordă:

- managementului (selecția antibioticelor utilizate, terapia empirică – selecția terapiei legată de etiologia probabilă a meningitelor bacteriene, terapia antibacteriană specifică agentului patogen în cauză, terapia asociată: dexametazonă și terapia suportivă);
- complicațiilor;
- prognosticului;
- prevenției (vaccinări, chimioprofilaxie).

**Cuvinte cheie:** Meningite bacteriene; epidemiologie; patogenie; manifestări clinice; diagnostic; management; complicații; prognostic; prevenție

## ABSTRACT

### *Bacterial meningitis in children*

Meningitis is defined as inflammation of the membranes that surround the brain and the spinal cord. Microbiologic cases of meningitis include bacteria, viruses, fungi and parasites. Prompt and accurate diagnosis and adequate treatment of bacterial meningitis in children remains a major challenge, as reflected by the continued high morbidity and case-fatality rates of the disease worldwide. Appropriate use of antibiotics, along with adjunctive therapies, such as dexamethasone, has proved helpful in the prevention of neurologic sequelae in children with bacterial meningitis. Better understanding of pathophysiologic mechanisms likely would result in more effective therapies in the future. The use of conjugate vaccines against the most common pathogens has been crucial in preventing bacterial meningitis in children.

**Key words:** Bacterial meningitis; epidemiology; pathogenesis; clinical features; diagnosis; management; complications; prognosis; prevention; children

Meningitele se definesc prin inflamația membranelor care „învelesc“ creierul și măduva spinării.

Cauzele microbiologice ale meningitelor includ: bacteriile, virusurile, fungii și paraziții.

Anterior utilizării vaccinului conjugat pneumococic meningitele bacteriene afectau aproape 6000 de indivizi în fiecare an în SUA, aproximativ 50% din toate cazurile fiind copii în vârstă de 18 ani și mai mici. Aproximativ 10% dintre pacienții cu meningite bacteriene decedază (Arditi și colab, 1998), iar 40% prezintă sechele ce includ afectarea auzului și alte sechele neurologice (Grimwood și colab, 1995).

## I. EPIDEMIOLOGIE

Etiologia meningitelor bacteriene este variabilă în primul rând cu vârsta pacientului. La nou-născuți, cei mai frecvenți agenți etiologici ai meningitei sunt: grupul B de streptococi (GBS) și bacilii enterici gram-negativi.

GBS rămâne o importantă cauză a bolii cu debut tardiv, manifestată tipic ca meningită.

*Escherichia coli* și alți bacili gram-negativi enterici, ce includ *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Salmonella*, determină meningită sporadică; excepția sunt cazurile de „izbucniri“ nozocomiale ce apar în țările în curs de dezvoltare (Moreno și colab, 1994; Laving și colab, 2003; Osrin și colab, 2004). Alți agenți patogeni care în mod ocazional, determină meningită la nou-născuți,

în special în cursul unor „izbucniri“ nozocomiale, includ *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter sakazakii* (CDC, 2002; Stoll și colab, 2004) și *Citrobacter Koseri* (în principal *Citrobacter diversus*). O manifestare unică a meningitei neonatale determinată de *C. koseri* este o asociere frecventă cu dezvoltarea de abcese cerebrale (Dorm, 1999). Alte cauze rare de meningită la nou-născut includ stafilococul, enterococul și streptococul viridans.

La sugarii și copiii mici din lumea întreagă, cele mai comune cauze de meningită bacteriană includ pneumococul, meningococul și *Haemophilus influenzae tip b* (Hib).

La copiii peste vârsta de 5 ani și la adolescenți, pneumococul și meningococul sunt cauzele predominante ale meningitei bacteriene (Schuchat și colab, 1997; Dawson și colab, 1999). Multe din bacteriile responsabile de boli invazive ce determină meningită la copii au capsulă polizaharidică (Schoendorf și colab, 1991; Centers for Disease Control and Prevention, 1998-2000; MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002).

Incidența meningitei determinate de Hib a scăzut în mod marcant în zonele din lume în care au fost utilizate de rutină vaccinuri conjugate Hib (Martin și colab, 2004). Apariția de alte tipuri capsulare (*tipurile de H. influenzae a și c-f*) nu au mai fost notate după creșterea utilizării vaccinului Hib (Kelly și colab, 2004). Incidența meningitei determinată de pneumococ și

meningococ (serotip C), a fost, de asemenea, redusă în ariile în care vaccinurile conjugate au fost utilizate împotriva acestor agenți patogeni.

Cel mai înalt risc de meningită determinată de pneumococ este la copilul sub vârsta de 2 ani.

În 1995, în SUA, anterior imunizării universale împotriva acestui agent patogen, incidența meningitei pneumococice a fost mai mare de 20 de cazuri la 100.000 populație, la această grupă de vârstă – 0-2 ani – (Schuchat și colab, 1997). Cele 7 serotipuri, mai obișnuit întâlnite, care determină boala invazivă în SUA sunt 4, 6B, 9V, 14, 19, 18C și 23 (Feikin și colab, 2002). Aceste serotipuri sunt incluse în vaccinul conjugat pneumococic heptavalent – PCV7 –, care este autorizat în SUA.

Incidența bolii invazive, incluzând meningita bacteriană, determinată de pneumococ a fost redusă în peste 90% dintre cazuri, după implementarea folosirii universale a vaccinului, începând din perioada de sugar (Black și colab, 2004).

Cele mai multe cazuri de boală invazivă meningococică în SUA sunt determinate de serogrupurile B, C, Y și W-135 (Rosenstein și colab, 2001).

Serogrupul A explică cele mai multe epidemii, în special în Africa sub-Sahariană (Robbins și colab, 2003). Serogrupul C predomină în Anglia. Incidența meningitei meningococice este cea mai mare la sugar; al doilea vârf al incidenței este observat la vârsta de 15-17 ani (Neuman și colab, 2001; Pollard și colab, 2004). Un vaccin conjugat împotriva serogrupului C de meningococ a fost introdus, în Anglia, de rutină, în schema de imunizări din 1999. Folosirea acestui vaccin a fost asociată cu o reducere în general de 81% a serogrupului C de boală în cursul primilor 2 ani de la implementarea sa (Miller și colab, 2001).

Factorii care cresc riscul de meningită bacteriană includ: stările de imunosupresie cum este infecția HIV, asplenia (Schutze și colab, 2002), deficiențele fazei terminale a complementului și deficiențele imunoglobulinelor.

Alți factori de risc pentru meningite sunt: injuriile craniene penetrante, procedurile neurochirurgicale sau prezența de „pierderi“ de LCR. Pacienții cu *shunt* ventriculo-peritoneal sunt cu risc de meningită determinată de stafilococ (în special tulpinile coagulazonegative) și de germenii gram-negativi, incluzând *Pseudomonas* (Odo și colab, 1984).

Pacienții cu implant cochlear prezintă o incidență crescută de peste 30 de ori pentru meningită pneumococică (Reefhuis și colab, 2003).

## II. PATOGENIE

Bacteriile afectează SNC fie prin difuziune hematogenă, fie prin extensie directă de la un focar înve-

cinat. La nou-născuți, agenții patogeni sunt „achiziționați“ din secrețiile genitale materne nesterile. La sugari și copii, mulți dintre agenții patogeni care determină meningita colonizează tractul respirator superior. Inocularea directă a microorganismului în SNC poate fi consecința unui traumatism cranian, anomaliilor craniene cu „pierderi“ de LCR, anomaliilor congenitale ale durei mater cum ar fi sinusurile dermale sau meningomielocelul sau extensiei de la un focar supurativ parameningeal.

După bacteriemie, agenții patogeni penetrează bariera hemato-encefalică și intră în spațiul subarahnoidian. Proteinele bacteriene de suprafață, cunoscute a facilita invazia barierei hemato-encefalice, includ: proteinele *I be A*, *I be B* și *omp A* ale *E coli*; proteina *Cbp A* a pneumococului; proteinele *Opc*, *Opa* și *Pil C*, o *pili protein* ale meningococului (Huang și colab, 2001). Penetrația transcelulară a fost demonstrată pentru pneumococ, GBS, *L. monocytogenes* și *E coli*.

Inflamația intensă având ca origine produsele bacteriene, cum ar fi lipopolizaharidele germenilor gram-negativi sau peptidoglicanii germenilor gram-pozitivi persistă după ce bacteriile sunt distruse de răspunsul gazdei și de terapia cu antibiotice (Kaplan și colab, 2004). Aceste substanțe induc producerea diferiților mediatori inflamatori de către astrocitele SNC și celulele gliale, ependimale și endoteliale.

Mediatorii inflamatori includ: TNF  $\alpha$ ; interleukinele (IL)-1, IL-6, IL-8 și IL-10; proteinele 1 și 2 induse de macrofage; alți mediatori ce includ *oxidul nitric*, *matrix metalloproteinaza-2* și *prostaglandinele* (Ramilo O și colab, 1990; Leib și colab, 1999; van der Flier și colab, 2003). Rezultatul influxului granulocitelor și alterarea permeabilității barierei hemato-encefalice determină eliberarea de produse proteolitice și de radicali de oxigen toxici. Edemul cerebral și creșterea presiunii intracraniene asociate contribuie la lezarea neuronală și la moarte. Se consideră că moartea neuronală este determinată de apoptoză prin *căile caspase-dependente și independente* (Meli și colab, 2002; Mitchell și colab, 2004).

## III. MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale meningitelor bacteriene depind de vârsta pacientului (Popescu V și colab, 1982, 1985, 1994, 1996, 1999). Febra, rigiditatea cefei și modificarea stării psihice sunt prezente la mai puțin de 50% (van de Beek și colab, 2004), iar semnele Kernig și Brudzinski sunt prezente la numai 5% dintre adulții cu meningită bacteriană (El Barhir și colab, 2003). Aceste manifestări sunt observate chiar mai puțin frecvent la copiii cu meningită bacteriană. Semnele de iritație meningeală, cum ar fi rigiditatea cefei, semnele Kernig și Brudzinski – trepidul clinic – la copii, de asemenea, nu sunt specifice pentru meningita

bacteriană. Oostenbrink și colab (2001), într-un studiu privind semnele de iritație meningeală, au constatat că numai aproximativ o treime dintre copiii cu meningită bacteriană prezentau aceste semne. Convulsiile sunt mai comune la copiii cu meningită determinată de pneumococ și *Hemophilus influenzae b* în comparație cu copiii cu meningită meningococică (Kaplan, 1999). Elementele peteșiale cutanate și purpura pot însoți meningita cauzată de unele bacterii, dar acestea sunt mai comune la pacienții cu meningită meningococică decât la pacienții cu meningite cauzate de pneumococ sau *H. influenzae*. Simptomele pot fi fruste la sugari și includ doar febră, iritabilitate, letargie și dificultăți în alimentație. Semnele includ febra, apneea, convulsiile, bombarea fontanelei și rash-ul.

#### IV. DIAGNOSTIC

O puncție lombară este necesară pentru diagnosticul definitiv de meningită bacteriană. Analiza LCR trebuie să includă colorația Gram și culturi, numărul de leucocite și tipul de celule, concentrația glucozei și proteinelor. Citocentrifugarea LCR crește capacitatea de a detecta bacteria și efectuează cu mai mare acuratețe determinarea tipului de celule/leucocite.

Datele tipice în LCR în meningitele bacteriene includ: numărul de leucocite mai mare de 1000/mm<sup>3</sup> și predominanța leucocitelor polimorfonucleare. În unele cazuri în special când PL se efectuează precoce, la debutul bolii, numărul de leucocite poate fi normal (Freedman și colab, 2001) și există o predominanță a limfocitelor. Polimorfonuclearele cresc după 48 de ore de la diagnostic, după care acestea scad (Straussberg și colab, 2003).

O scădere absolută a concentrației glucozei în LCR este tot așa de sensibilă ca și raportul glucoză în LCR/glucoză în serul sanguin în diagnosticul meningitei bacteriene. Un raport glicorahic/glicemie sub 0,5-0,6 este considerat ca anormal. Acest raport nu este fiabil dacă glicemia se modifică brusc, în cazul în care pacientul a fost rehidratat cu soluție glucozată, deoarece glicorahia și glicemia necesită mai multe ore pentru a se echilibra. Cel puțin 10% dintre meningitele bacteriene prezintă glicorahia sau raportul glicorahic/glicemie normale.

O puncție lombară traumatică, care introduce sângele în LCR în cursul procedurii, face dificilă interpretarea numărului de celule în LCR. O serie de metode au fost utilizate pentru diferențierea leucocitelor din sângele periferic de cele veritabile din LCR, dar acestea sunt lipsite de acuratețe. De aceea se recomandă o grijă deosebită când se interpretează LCR-ul obținut

după o puncție lombară traumatică (Bonadio și colab, 1992. Mazor și colab, 2003. Meredith și colab, 1997).

Colorația Gram a frotiului din LCR are o limită de detecție coborâtă la aproximativ 10<sup>5</sup> colonii/ml. În faza inițială a meningitei bacteriene LCR poate să nu conțină decât câteva celule, dar poate prezenta numeroase bacterii.

Examenul direct permite identificarea agentului patogen în aproape 80% dintre cazurile în care culturile din LCR sunt pozitive. Rata de pozitivitate este mai mică în meningita cu *Listeria monocytogenes* și la pacienții care au primit antibiotice în prealabil. Colorația cu acridin-orange crește sensibilitatea examenului pe frotiu, dar nu permite determinarea morfologică a bacteriilor. În paralel cu examenul bacteriologic, efectuat pe frotiu, se vor realiza culturi pe medii cu agar-ser, agar-sânge sau agar-șocolată\*.

Detectarea antigenelor bacteriene în LCR – prin contraimmunoelectroforeză – reprezintă o metodă utilă, simplă, ieftină și cu rezultate în 45 de minute. Se folosesc antigene de *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Se folosește, de asemenea, testul cu particule de latex, care încărcate cu antigenul specific, prezent în LCR, sunt aglutinate cu seruri specifice. În viitor, tehnici mai sensibile, ca amplificarea genei 16 SrRNA prin *polymerase chain reaction* pot fi utile în diagnosticul cazurilor de meningită bacteriană la pacienții pretratați cu antibiotice. Spectrul larg al *polymerase chain reaction* a demonstrat o sensibilitate de 86% și o specificitate de 97% în detectarea multiplilor agenți patogeni, în mod simultan comparate cu rezultatul culturilor (Schuurman și colab, 2004). Tehnica *real time polymerase chain reaction* este foarte sensibilă, specifică și utilă clinic în diagnosticul meningitei bacteriene (Bryant și colab, 2004).

Prezența de semne neurologice focale, de instabilitate cardiovasculară sau edem papilar la un pacient cu suspiciune de meningită bacteriană crește suspiciunea de hipertensiune intracraniană. În astfel de cazuri, trebuie efectuate investigații neuroimagistice înainte de a efectua puncția lombară pentru a se evita o posibilă hernie cerebrală (Rennick și colab, 1993; Shetty și colab, 1999). Efectuarea de hemoculturi și administrarea de antibiotice trebuie efectuată în timp ce se așteaptă rezultatele studiilor neuroimagistice pentru a se evita o întârziere substanțială în inițierea terapiei.

#### V. MANAGEMENT

##### Selecția adecvată a antibioticelor

Factorii ce trebuie luați în considerare când se ia în discuție instituirea unei terapii cu antibiotice în menin-

\* Concomitent se efectuează și hemocultură, culturi din nazo-faringe și din diferite focare purulente asociate, ce pot permite izolarea agentului etiologic al meningitei.

gitele bacteriene includ: activitatea împotriva agentului patogen în cauză și capacitatea de „pătrundere” și de realizare a unei concentrații bactericide eficiente în LCR.

Integritatea barierii hemato-encefalice este compromisă în cursul meningitei, fapt ce determină o creștere a permeabilității pentru cele mai multe antibiotice.

Antibioticele  $\beta$ -lactam ating concentrații de 5% la 20% din valorile serice concomitente. Chiar în absența unei inflamații substanțiale, penetrația antibioticelor *highly lipid-soluble*, cum ar fi rifampicina, cloramfenicolul și quinolonele, este de 30-50% din concentrația serică.

În contrast, concentrația vancomicinei este sub 5% din concentrația serică. Modelele experimentale de meningită bacteriană sugerează că terapia promptă este predictibilă în cazul în care concentrația antibioticului, care este de 10-30 de ori mai mare decât concentrațiile bactericide minime (MBC), pentru un microorganism specific, sunt atinse în LCR.

Proprietățile farmacodinamice ale diferitelor antibiotice afectează eficacitatea lor bacteriologică. Aminoglicozidele și fluoroquinolonele prezintă o activitate dependentă de concentrație. Eficacitatea lor este determinată de raportul dintre „vârful” concentrației antibioticului și MBC (concentrațiile bactericide minime) ale agentului patogen (Craig, 1998).

În contrast, antibioticele  $\beta$ -lactam și vancomicina prezintă o activitate independentă de concentrație. Aceste antibiotice necesită administrarea dozelor la intervale frecvente (Saez-Llorens și colab, 1999).

### Terapia empirică (terapia de primă intenție)

Terapia empirică e aleasă/selectată în scopul de „a acoperi” cei mai probabili agenți etiologici.

Terapia trebuie să fie modificată când agentul patogen este izolat și sensibilitatea sa la terapia antimicrobiană este cunoscută.

La nou-născuți, în cursul primelor 2-3 săptămâni de viață, este utilizată, ca terapie empirică inițială, ampicilina, fie asociată cu un aminoglucozid, fie cu cefotaxim. La nou-născuții cu meningită bacteriană cu debut tardiv, schema terapeutică recomandată cuprinde un antibiotic antistafilococic – ca nafcilina sau vancomicina – plus cefotaxim sau ceftazidime cu sau fără un aminoglicozid (Saez-Llorens și colab, 2003).

Recomandările pentru terapia empirică a meningitelor bacteriene au fost publicate sub formă de ghiduri practice de către Societatea Americană de Boli Infecțioase (Tunkel și colab, 2004).

La copiii cu vârsta de peste 1 lună se recomandă ca terapie inițială vancomicina plus o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxon sau cefotaxim). La pacienții cu factori predispozanți (un traumatism

penetrant, după o intervenție chirurgicală la nivelul SNC, în cazurile de *shunt* al LCR) terapia empirică trebuie să includă vancomicina plus cefepim sau ceftazidim sau meropenem. În cazurile de fracturi ale bazei craniului o schemă terapeutică ce conține vancomicina plus ceftriaxon sau cefotaxim, realizează, în mod obișnuit, o terapie empirică adecvată.

### Terapia antimicrobiană pentru agenți patogeni specifici (terapia țintită)

Penicilina G sau ampicilina constituie terapia standard pentru tulpinile sensibile ( $MIC \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ ) de *S. pneumoniae* sau *N. meningitidis*; o alternativă rațională o constituie cefalosporinele de generația a treia. Cefalosporinele de generația a treia (ceftriaxonă sau cefotaxim) sunt indicate în terapia acestor agenți patogeni dacă nu sunt sensibili la penicilină ( $MIC \geq 0,1 \mu\text{g/ml}$ ), dar sunt sensibile la cefalosporine ( $MIC \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ). Agenții patogeni izolați care nu sunt sensibili la penicilină și au o MIC pentru cefalosporinele de generația a treia, care este de  $1 \mu\text{g/ml}$  sau mai mare trebuie tratați cu vancomicina plus o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxon sau cefotaxim). Trebuie luată în considerație și asocierea de rifampicină. Cefepim și meropenem sunt terapii alternative pentru *S. pneumoniae* cu rezistență intermediară la penicilină ( $MIC 0,1-1 \mu\text{g/ml}$ ); o fluoroquinolonă, fie *gatifloxacin* sau *moxifloxacin*, este o alternativă eficientă pentru germenii izolați penicilino-rezistenți sau cefalosporin-rezistenți.

Vancomicina și rifampicina sunt, în mod obișnuit, active contra *S. pneumoniae* ceftriaxon-rezistent și cefotaxim-rezistent, deși au fost descrise tulpini vancomicin-tolerante.

Antibioticele recomandate pentru alți agenți patogeni ce determină meningită bacteriană la copii sunt prezentate în tabelul 1.

Dozele celor mai frecvent utilizate antibiotice pe cale intravenoasă în meningitele bacteriene la copii sunt prezentate în tabelul 2.

La pacienții la care se utilizează antibiotice, la care agenții patogeni dezvoltă *in vitro* sensibilitate, culturile din LCR devin sterile, în cele mai multe cazuri, în decurs de 24-36 de ore de la inițierea terapiei (Bonadio, 1992). În unele cazuri se indică o nouă puncție lombară după 24-48 de ore de la debutul terapiei, datorită unei absențe a ameliorării clinice sau în cazul în care meningita este determinată de tulpini de pneumococ rezistente sau de bacili enterici gram-negativi. Se recomandă, de asemenea, o a doua puncție lombară la nou-născuți deoarece manifestările clinice nu sunt suficiente în judecarea succesului terapiei la această grupă de vârstă, la care sterilizarea LCR este, în mod obișnuit, întârziată.

**Tabelul 1**

Terapia antimicrobiană recomandată la copiii cu meningită bacteriană cu agenți patogeni selectați (după Chavez-Bueno și McCracken, 2005)

Bacteria	Antibioticul de alegere	Terapie alternativă
<i>Haemophilus influenzae</i> • -lactamazo negativ  • -lactamazo pozitiv	Ampicilină  Ceftriaxonă sau cefotaxim	Ceftriaxonă, cefotaxim, cefepim, cloramfenicol*, fluoroquinolone Cefepim, cloramfenicol*, fluoroquinolone
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilină G ± gentamicină sau ampicilină ± gentamicină	Ceftriaxonă sau cefotaxim
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilină ± gentamicină	Trimethoprim – sulfamethoxazol
<i>Escherichia coli</i> și alte enterobacteriacee	Ceftriaxonă sau cefotaxim ± aminoglicozide	Cefepim sau meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + aminoglicozid sau cefepim + aminoglicozid	Meropenem ± aminoglicozid
<i>Staphylococcus aureus</i> • Methicilin sensibil • Methicilin rezistent	Nafcilin sau oxacilin Vancomicină ± rifampicină	Vancomicină –
<i>Enterococcus</i> • Ampicilin sensibil • Ampicilin rezistent	Ampicilină + gentamicină Vancomicină + gentamicină	– –

\*50% din izolatele de *H influenzae* sunt rezistente în unele arii din lume

**Tabelul 2**

Dozele antibioticelor administrate intravenos la copiii cu meningită bacteriană (+)

Antibiotice	Doza zilnică totală (intervalul în ore dintre doze)		
	Nou-născuți în zile*		Sugari și copii
	0-7 zile	8-28 zile	
Amikacină**	15-20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20-30 mg/kg (8)
Ampicilină	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6-8)	200-300 mg/kg (6)
Cefepim	–	–	150 mg/kg (8)
Cefotaxim	100-150 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200-300 mg/kg (6-8)
Ceftazidim	100-150 mg/kg (8-12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)
Ceftriaxonă	–	–	80-100 mg/kg (12-24)
Cloramfenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12-24)	75-100 mg/kg (6)
Gentamicină**	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)
Meropenem	–	–	120 mg/kg (8)
Nafcilină	75 mg/kg (8-12)	100-150 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6)
Oxacilină	75 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6)
Penicilină G	0,15 mU/kg (8-12)	0,2 mU/kg (6-8)	0,3 mU/kg (4-6)
Rifampicină	–	10-20 mg/kg (12)	10-20 mg/kg (12-24)
Tobramicină**	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	–	–	10-20 mg/kg (6-12)
Vancomicină***	20-30 mg/kg (8-12)	30-45 mg/kg (6-8)	60 mg/kg (6)

\* Pentru nou-născuții sub 2000g

\*\* Este necesară monitorizarea concentrației serice

\*\*\* Menținerea concentrației serice la 15-20 g/ml

(+) După Tunkel, Hartman și Kaplan (2004), adaptat de Chavez-Bueno și McCracken, 2005

Durata terapiei depinde de vârsta pacientului, de agentul patogen în cauză și de evoluția clinică. Durata tratamentului cu antibiotice este individualizată, terapii mai lungi decât altele, sugerând, în aceste cazuri, posibilitatea unor cazuri complicate. Pentru nou-născuții cu meningită cu GBS, se recomandă o durată a terapiei cu antibiotice de 14-21 de zile, pentru meningita cu *Listeria monocytogenes* 10-14 zile sunt suficiente, iar pentru meningita cu germeni enterici gram-negativi un minimum de 3 săptămâni. Meningita meningococică de obicei este tratată 4-7 zile, meningita cu *H. influenzae* 7-10 zile și cu *S. pneumoniae* 10-14 zile.

Neuroimagingistica (CT-scan sau MRI) este recomandată la nou-născuți pentru a determina în ce măsură

complicațiile intracraniene necesită prelungirea terapiei sau dacă este necesară intervenția chirurgicală.

### Terapia suplimentară/auxiliară și suportivă

#### Dexametazona

Meningitele bacteriene pe modele animale au demonstrat efectele benefice ale administrării de dexametazonă, ce include scăderea inflamației, reducerea edemului cerebral și a creșterii presiunii intracraniene și reducerea leziunilor cerebrale (Saez-Llorens și colab, 1999).

La adulții cu meningită bacteriană, un studiu prospectiv, randomizat, placebo-controlat, dublu-orb a demonstrat că cei ce au primit dexametazonă au un

procent scăzut de evoluții nefavorabile, inclusiv a cazurilor de deces, în comparație cu pacienții care au primit placebo.

Efectele benefice erau cele mai mari în cazurile de meningită cu *H. influenzae*, în special în ceea ce privește evoluția auzului. Beneficiile clinice erau mai puțin evidente în cazurile de meningită pneumococică; dexametazona este cel mai benefică când este administrată cu puțin timp înainte de prima doză de terapie cu antibiotice pe cale parenterală (McIntyre și colab, 1997).

Deoarece dexametazona poate diminua penetrarea antibioticului în LCR, o serie de păreri s-au pus în discuție, legat de faptul că utilizarea steroizilor ar putea întârzi/împiedica eradicarea tulpinilor foarte rezistente de pneumococi în LCR (Kaplan, 1999; Martinez Lacasa și colab, 2002; Wald și colab, 1995). Datele clinice nu susțin această ipoteză, în cazurile în care combinația de vancomicină și o cefalosporină de generația a treia este utilizată ca terapie empirică inițială (Chavez-Bueno și McCracken, 2005). Recomandările curente susțin utilizarea dexametazonei la sugarii și copiii cu meningită cu *Hemophilus influenzae* (Tunkel și colab, 2004). Pentru sugarii de 6 săptămâni și la copiii peste această vârstă cu meningită cu pneumococ terapia trebuie să fie considerată după „cântărirea” potențialelor beneficii și posibilelor riscuri. Tunkel și colab (2004) consideră că datele sunt insuficiente pentru a se recomanda terapia cu dexametazonă la nou-născuții cu meningită bacteriană.

Schemele de terapie cu dexametazonă recomandă doze de 0,6-0,8 mg/kg/zi în 2-3 prize, timp de 2 zile sau de 1 mg/kg în 4 prize, timp de 2-4 zile (Saez-Llorens, 2003; Tunkel și colab, 2004). Pentru obținerea de rezultate optime se recomandă ca prima doză de dexametazonă să se administreze anterior sau concomitent cu prima doză de antibiotic administrată parenteral (Chavez-Bueno și McCracken, 2005).

Alte terapii suplimentare/auxiliare, cum ar fi medicamentele anti-inflamatoare și compușii ce includ proteine lipopolizaharid-neutralizante, anticorpi anticitokine (Paris și colab, 1995) și agenții anticitotoxici (Bifrare și colab, 2005) au fost testate pe modele animale cu meningită bacteriană cu succese variate (van der Flier și colab, 2003). Niciunul dintre acești compuși nu a fost evaluat la pacienți cu meningită bacteriană.

### Terapia suportivă

Menținerea unei perfuzii cerebrale adecvate și managementul presiunii intracraniene crescute sunt cruciale pentru a preveni potențialele complicații amenințătoare de viață ale meningitelor bacteriene.

Menținerea unei presiuni arteriale normale poate necesita perfuzia unui agent vasoactiv, ca dopamina sau dobutamida. Restricția de lichide este recomandată

numai la pacienții care nu sunt deshidratați și la cei cu sindrom Schwartz-Bartter (secreție inadecvată de hormon antidiuretic) (Popescu V, 1982, 2003).

Nu există dovezi că restricția de lichide reduce edemul cerebral la copiii cu meningită bacteriană. Restricția de lichide în prezența hipovolemiei poate determina scăderea presiunii sistemice care poate compromite perfuzia cerebrală (Moller și colab, 2001).

Strategiile utilizate pentru reducerea presiunii intracraniene includ: agenți antipiretici; evitarea frecventă și viguroasă a procedurilor ca intubația și aspirația traheală; poziționarea capului la 30°; hiperventilația pe termen scurt; administrarea de manitol; terapie barbiturică cu doze mari. Controlul și prevenția convulsiilor poate fi realizată cu medicație anticonvulsivantă; în acest scop sunt folosite benzodiazepinele, fenitoina și fenobarbitalul (Chavez-Bueno și McCracken, 2005).

## VI. COMPLICAȚII

Într-o serie de studii mai recente rata de mortalitate în meningita bacteriană la copii variază între 4% și 10%. Rata cazurilor de deces și incidența sechelelor neurologice sunt cele mai mari în meningita pneumococică. Aproximativ 15% dintre copiii cu meningită pneumococică prezintă stare de șoc (Kornelisse și colab, 1995). Șocul este, de asemenea, o manifestare comună în cazurile de meningită meningococică și poate fi asociat cu coagulare intravasculară diseminată (CID). Convulsiile sunt o manifestare comună a meningitei bacteriene, afectând o treime dintre pacienți. Convulsiile care persistă mai mult de 4 zile după stabilirea diagnosticului sau apar pentru prima oară, tardiv, în evoluția bolii sunt mai frecvent asociate cu sechele neurologice. Convulsiile focale prezintă un prognostic sever. Revărsatele subdurale sunt prezente la o treime din pacienții cu meningită bacteriană și sunt asociate mai frecvent cu *H. influenzae* și *S. pneumoniae* decât cu *meningococ*.

În cele mai multe cazuri sunt asimptomatice și se rezolvă spontan, fără sechele permanente neurologice (Snedeker și colab, 1990). Empiemul subdural trebuie suspectat când febra și starea de iritabilitate se prelungesc, cu sau fără leucocite frecvente în LCR. Acesta este o complicație neobișnuită a meningitei bacteriene la sugari, apărând în mai puțin de 2% dintre cazuri. Tratamentul constă în drenaj chirurgical și terapie adecvată cu antibiotice (Jacobson și colab, 1981).

Abcesele cerebrale sunt o complicație neobișnuită în meningitele bacteriene; ele apar mai frecvent la nou-născuții infectați cu *C. koseri* sau cu specii de *Proteus*. Hidrocefalia, hemoragiile și infarctizările, rezultat al trombozelor, sunt alte complicații potențiale ale meningitelor bacteriene la copii.

Febra persistentă este frecvent relatată ca și infecțiile nazocomiale câștigate, ce includ infecțiile determinate de virusuri sau de cateterele intravenoase infectate.

Febra medicamentoasă, care este comun asociată cu antibioticele  $\beta$ -lactam și cu terapia anticonvulsivantă, trebuie suspectată când alte cauze de febră persistentă au fost excluse.

Neuroimagingistica (CT sau MRI cu gadolinium) trebuie efectuată în cazurile cu: convulsii persistente peste 72 de ore de la debutul terapiei; iritabilitate excesivă continuă; anomalii persistente ale LCR; manifestări neurologice focale și la nou-născuții cu meningită bacteriană.

## VII. PROGNOSTIC

Factorii care pot afecta evoluția unei meningite bacteriene sunt: vârsta, etiologia, datele oferite de puncția lombară în momentul stabilirii diagnosticului privind: concentrația bacteriei izolate, numărul de leucocite, concentrația glucozei și timpul de sterilizare al LCR după instituirea terapiei. Diminuarea nivelului conștienței și convulsiile ce apar în cursul spitalizării au fost asociate cu creșterea mortalității și sechelele neurologice în diverse studii (Arditi și colab, 1998; Kornelisse și colab, 1995). Convulsiile focale și/sau crizele convulsive refractare la terapia cu medicamente anti-convulsivante sunt determinate de o tulburare vasculară a SNC – tromboze cu infarctizări – și se asociază cu epilepsie și alte sechele neurologice (Pomeroy și colab, 1990).

Cea mai comună sechelă neurologică a meningitelor bacteriene este afectarea auzului. Diverse grade de hipoacuzie apar la aproximativ 25%-35% dintre meningitele bacteriene determinate de *S. pneumoniae* și la 5-10% din pacienții cu meningită cu *H. influenzae* și *N. meningitidis*.

Concentrația scăzută a glucozei în LCR s-a demonstrat că se corelează cu afectarea auzului într-o serie de studii (Arditi și colab, 1998; Wald și colab, 1995; Fortnum, 1992). Aproximativ 10% dintre copii dezvoltă dizabilități neuromotorii și de învățare și probleme de vorbire și de comportament, ca o consecință a meningitelor bacteriene (Bedford și colab, 2001; Koomen și colab, 2003).

## VIII. PREVENIRE

### Vaccinuri

Anticorpii dirijați împotriva componentelor capsulare bacteriene a *H. influenzae*, *N. meningitidis* și *S. pneumoniae* joacă un rol major în dezvoltarea imunității împotriva acestor microorganisme. Imunizarea cu

vaccinuri conjugate pneumococice, meningococice și față de *Haemophilus* a avut un impact semnificativ asupra incidenței la copii, a bolilor invazive determinate de acești agenți patogeni.

Utilizarea de rutină a vaccinurilor conjugate Hib în țările dezvoltate a fost asociată cu o reducere mai mare de 99% a bolii invazive, incluzând meningita. Frecvența infecției cu Hib a fost afectată modest în alte zone ale lumii, unde vaccinul nu este disponibil de rutină (MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002).

Vaccinul pneumococic conjugat pentavalent (PCV<sub>7</sub> – *pneumococcal conjugate vaccine heptavalent*) a fost aprobat pentru utilizarea de rutină la sugari în 2000. Probele clinice inițiale au demonstrat o reducere mai mare de 90% în infecțiile pneumococice invazive la copii (Black și colab, 2000).

Studiile clinice următoare au confirmat eficacitatea vaccinului pneumococic conjugat la copii și o reducere concomitentă a incidenței bolii pneumococice invazive la adulți, atribuită reducerii bacteriilor în circulație (Black și colab, 2004; Kaplan și colab, 2004; Whitney și colab, 2003; MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003).

Copiii peste vârsta de 2 ani care sunt cu risc pentru dezvoltarea bolii pneumococice invazive, ca și copiii cu sicklemie, trebuie să primească vaccin conjugat urmat de vaccinul polizaharid 23-valent. În acest cadru sunt incluși și pacienții cu implanturi cochleare (MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003).

Vaccinul polizaharid meningococic cvadivalent împotriva serogrupurilor tulpinilor A, C, Y și W-135 este recomandat în SUA la copiii peste 2 ani, cu risc crescut, ca și la copiii cu asplenie sau cu deficiențe ale fazei terminale a complementului. Probele clinice cu vaccinul meningococic conjugat cvadivalent evidențiază o modestă imunogenicitate la sugari (Rennels și colab, 2004).

Dezvoltarea imunogenicității vaccinului meningococic contra serogrupului B de meningococ este slabă. Imunizarea maternă cu vaccinul conjugat GBS (*Streptococcus agalactiae*) poate reprezenta o strategie de viitor pentru reducerea bolii streptococice (GBS) neonatale. Administrarea profilactică la mame de antibiotice are un impact asupra prevenirii numai a bolii GBS cu debut precoce (Paoletti și colab, 2002).

### Chimioprofilaxia

Administrarea profilactică de antibiotice la copiii asimptomatici, contacti cu cazuri de meningită bacteriană, este indicată pentru a diminua transferul infecției și a preveni extensia bolii.

Recomandările pentru chimioprofilaxie în cazurile de meningită cu *H. influenzae* și *N. meningitidis* sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Chimioprofilaxia meningitei cu *Haemophilus influenzae* tip b și a meningitei meningococice (*Neisseria meningitidis*)

	<i>H. influenzae</i>	<i>N. meningitidis</i>
Cazuri la care se recomandă chimiprofilaxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți membrii familiei* cu: 1 contact; copii în vârstă de 4 ani, incomplet imunizați, incluzând sugari &lt; vârsta de 12 luni, fără seriile primare de imunizări.</li> <li>Copil imunocompromis în familie, chiar dacă este &gt; 4 ani ca vârstă și integral imunizat.</li> <li>Toți din centrul de copii sunt contactți când 2 cazuri de boală invazivă cu Hib au apărut în cursul a 60 de zile.</li> <li>Cazul index este tratat cu ampicilină sau cloramfenicol în cazul în care copilul are &lt; 2 ani sau este contact cu un caz susceptibil din familie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți contactii din familie.</li> <li>Copii (din case de copii, școli) contactți în cursul a 7 zile, anterior debutului bolii.</li> <li>Expunere directă a cazului index la: secreții – prin sărut –, periajul dinților, folosirea de „ustensile“ pentru alimentație</li> <li>Contact – în cursul a 7 zile anterior debutului bolii.</li> <li>Contact în cadrul îngrijirilor medicale: resuscitare gură-la-gură, intubație.</li> <li>Dormitul și alimentația în aceeași locuință cu cazul index în cursul a 7 zile anterior debutului bolii.</li> </ul>
Recomandări (medicații/doze)	Rifampin (Rifampicină), 20 mg/kg <i>per os</i> , o dată pe zi x 4 zile. Scăderea dozei la 10 mg/kg/zi la sugari (sub vârsta de 1 lună).	Rifampin (Rifampicină) 10 mg/kg p.o., o dată pe zi x 2 zile. Scăderea dozei la 5 mg/kg/zi la sugari (vârsta de 1 lună) sau Ceftriaxonă 125 mg la copii 15 ani sau 250 mg la copiii > 15 ani, i.m., o singură doză sau Ciprofloxacina 500 mg p.o. la copiii 18 ani, o singură doză.

## BIBLIOGRAFIE

- Arditi M, Mason Jr ED, Bradley JS et al – Three year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*, 1998, 102, 1087-1097.
- Bedford H, de Louvois J, Halket S et al – Meningitis in infancy in England and Wales: follow-up at age 5 years. *BMJ*, 2001, 323, 533-536.
- Bifrare YD, Kummer J, Joss P et al – Brain-derived neurotrophic factor protects against multiple forms of brain injury in bacterial meningitis. *J Infect Dis*, 2005, 191, 40-45.
- Blanck S, Shinefield H, Baxter R et al – Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 485-489.
- Blanck S, Shinefield H, Fireman B et al – Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19, 187-195.
- Bonadio WA – The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11, 423-431.
- Bonadio WA, Smith DS, Goddard S et al – Distinguishing cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Inf Dis*, 1990, 162, 251-254.
- Bryant PA, Li HY, Zaia A et al – Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol*, 2004, 42, 2919-2925.
- Centers for Disease Control and Prevention – Enterobacter sakazakii infections associated with the use of powdered infant formula – Tennessee, 2001. *JAMA*, 2002, 287, 2204-2205.
- Centers for Disease Control and Prevention – Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children – United States, 1998-2000. *MMWR – Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51, 234-237.
- Chavez-Bueno Susana, McCracken GH jr – Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 795-810.
- Craig WA – Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26, 1-12.
- Dawson KG, Emerson JC, Burns JL – Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 816-822.
- de Gans J, van de Back D – Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 2002, 347, 1549-1556.
- Dorm TI – The role of *Citrobacter* in clinical disease of children review. *Clin Infect Dis*, 1999, 28, 384-394.
- El Bashir H, Laundry M, Booy R – Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child*, 2003, 88, 615-620.
- Feikin DR, Klugman KP – Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*, 2002, 35, 547-555.
- Fortnum HM – Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. *Arch Dis Child*, 1992, 67, 1128-1133.
- Freedman SB, Marrocco A, Pirie J et al – Predictors of bacterial meningitis in the era after *Haemophilus influenzae*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 155, 1301-1306.
- Grimwood K, Anderson VA, Bond L et al – Adverse outcomes of bacterial meningitis in school-age survivors. *Pediatrics*, 1995, 95, 646-656.
- Huang SH, Jong AY – Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasive of the blood-brain barrier. *Cell Microbiol*, 2001, 3, 277-287.
- Jacobson PL, Fermer TW – Subdural empyema complicating meningitis in infants: improved prognosis. *Neurology*, 1981, 31, 190-193.
- Kaplan SL – Clinical presentation, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 1999, 13, 579-594.
- Kaplan SL, Mason Jd ED, Wald ER et al – Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 2004, 113, 443-449.
- Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ – *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology*, 2004, 113, 163-174.
- Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ et al – Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics*, 2003, 112, 1049-1053.
- Kornelisse RF, Westerbeck CM, Spoor AB et al – Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis*, 1995, 21, 1390-1397.
- Laving AM, Musoke RN, Wasunna AO, Revathi G – Neonatal bacterial meningitis at the newborn unit of Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J*, 2003, 80, 456-462.
- Leib SL, Tauber MG – Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 1999, 13, 527-548.



30. **Martin M, Casellas JM, Madhi SA et al** – Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 842-847.
31. **Martinez Lacasa J, Cabellos C, Martos A et al** – Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49, 507-513.
32. **Mazor SS, Mc Nulty JE, Roosevelt GE** – Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home? *Pediatrics*, 2003, 111, 525-528.
33. **Mc Intyre PB, Berkey CS, King SM et al** – Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*, 1997, 278, 925-931.
34. **Meli DN, Christen S, Leib SL et al** – Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Infect Dis*, 2002, 15, 253-257.
35. **Meredith FT, Phillips HK, Reller LB** – Clinical utility of broths cultures of cerebrospinal fluid from patients at risk for shunt infections. *J Clin Microbiol*, 1997, 35, 3109-3111.
36. **Miller E, Salisbury D, Ramsay M** – Planning, registration and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*, 2001, 20 (Suppl 1), S 58-67.
37. **Mitchell L, Smith SH, Braun JS et al** – Dual phases of apoptosis in pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*, 2004, 190, 2039-2046.
38. **Moller K, Larsen FS, Bie P et al** – The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis – how strong is the evidence? *Scand J Infect Dis*, 2001, 33, 13-26.
39. **Moreno MT, Vargas S, Poveda R et al** – Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13, 516-520.
40. **Neuman HB, Wald ER** – Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr (Phila)*, 2001, 40, 595-600.
41. **Odio C, McCracken Jr GH, Nelson JD** – CSF shunt infections in pediatrics: a seven year experience. *Am J Dis Child*, 1984, 138, 1103-1108.
42. **Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC et al** – Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care*, 2001, 17, 161-164.
43. **Osrin D, Vergnano S, Costello A** – Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis*, 2004, 17, 217-224.
44. **Paoletti LC, Madoff LC** – Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatal*, 2002, 7, 315-323.
45. **Paris MM, Friedland JR, Ehrett S et al** – Effect of interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor in animal models of infection. *J Infect Dis*, 1995, 171, 161-169.
46. **Peltola H** – Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13, 302-317.
47. **Pneumococcal Vaccination for Cochlear Implant Candidates and Recipients**. Undated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52, 1-2.
48. **Pollard AJ** – Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, S 274-279.
49. **Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR et al** – Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*, 1990, 323, 1651-1657.
50. **Popescu V** – Sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH). În: Algoritm diagnostic și terapeutic, vol. II, cap 53, p 595-601, Ed. Medicală Amaltea, București, 2003.
51. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Sindromul Schwartz-Bartter (hipersecreția inadecvată de ADH). În: Popescu V (ed): Tratat de Pediatrie, vol III, pp 860-863, Ed Medicală, București, 1985.
52. **Popescu V, Dinu Marlen** – Meningite bacteriene neonatale. *Viața Medicală*, 1996, 20, 2.
53. **Popescu V, Dragomir D, Arion C, Oșanu Doina, Tudor M** – Sindromul Schwartz-Bartter. *Pediatria* (București), 1982, XXXI, 1, 85-96.
54. **Popescu V, Ionescu Galați Mihaela** – Tratatamentul meningitei bacteriene. *Jurnalul Medicinii Românești*, 1994, 2, 5, 105-111.
55. **Popescu V, Tauberg Liana** – Hiponatremia. În: Popescu V (ed): Algoritm diagnostic și terapeutic, vol I, cap 59, p 595-600, Ed Medicală Amaltea, București, 1999.
56. **Popescu V, Zamfirescu A, Dinu Marlen, Răduț Mihaela** – Meningite bacteriene la copil – tratament, algoritm diagnostic. *Pediatria*, 1987, XLVI, 1, 29-48.
57. **Popescu V, Zamfirescu A, ștefănescu Răduț Mihaela** – Meningitele bacteriene acute. În: Popescu V (ed): Algoritm diagnostic și terapeutic, vol I, cap 49, p 485-509, Ed Medicală Amaltea, București, 1999.
58. **Ramilo O, Saez-Llorens X, Mertsola J et al** – Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1 beta initiate meningeal inflammation. *J Exp Med*, 1990, 172, 497-507.
59. **Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG et al** – Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med*, 2003, 349, 435-445.
60. **Rennels M, King Jr J, Ryall R et al** – Dosage escalation safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 429-435.
61. **Rennick G, Shann F, de Campo J** – Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ*, 1993, 306, 953-955.
62. **Robbins JB, Schneerson R, Gotschlich EC et al** – Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: the case for mass and routine vaccination with available polysaccharide vaccines. *Bull World Health Organ*, 2003, 81, 745-755.
63. **Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al** – Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 2001, 344, 1378-1388.
64. **Saez-Llorens XM** – Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. În: Long SS (editor): *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2ed ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003, 264-271.
65. **Saez-Llorens X, McCracken Jr GH** – Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 1999, 13, 619-636.
66. **Saez-Llorens X, McCracken Jr GH** – Bacterial meningitis in children. *Lancet*, 2003, 361, 2139-2148.
67. **Schoendorf KC, Adams WG, Kiely JL et al** – National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980, through 1991. *Pediatrics*, 1994, 93, 663-668.
68. **Schrag E, Gorwitz R, Fultz – Butts K, Schuchat A** – Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51, 1-22.
69. **Schuhat A, Robinson K, Wenger JD et al** – Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*, 1997, 337, 970-976.
70. **Schutze GE, Mason Jr EO, Barson WJ et al** – Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21, 278-282.
71. **Schuurman T, de Boer RF, Kooistra-Smid AM et al** – Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16 S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *J Clin Microbiol*, 2004, 42, 734-740.
72. **Shetty AK, Desselle BC, Craver RD et al** – Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics*, 1999, 103, 1284-1287.
73. **Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR et al** – Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. *Pediatrics*, 1990, 86, 163-170.
74. **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al** – Enterobacter sakazakii is a rare cause of neonatal septicemia or meningitis in VLBW infants. *J Pediatr*, 2004, 144, 821-823.
75. **Straussberg R, Harel L, Nussinovitch M et al** – Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. *Pediatr Neurol*, 2003, 28, 365-369.
76. **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al** – Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39, 1267-1284.
77. **Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L et al** – Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 2004, 351, 1849-1859.
78. **Van der Flier M, Geelen SP, Kimpfen JL et al** – Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how best to improve outcome? *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16, 415-429.
79. **Wald ER, Kaplan SL, Mason Jr EO et al** – Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. *Pediatrics*, 1995, 95, 21-28.
80. **Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al** – Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*, 2003, 348, 1737-1746.