

Meningite Purulenta – Punção Lombar sim ou não ?

FILIPA MARTINS PRATA, PITA GROZ DIAS

Unidade de Infecçiology, Clínica Universitária Pediátrica
Hospital de Santa Maria - Lisboa

Resumo

A razão deste artigo é definir a nossa posição em relação à importância da punção lombar no diagnóstico de uma meningite purulenta.

Nos últimos tempos surgiram correntes a propor abolir a punção lombar diagnóstica, considerando-a desnecessária (o agente pode ser isolado de outros locais e podem usar-se outras técnicas de identificação) e até perigosa (herniação cerebral, paragem cardio-respiratória).

Mas não há sinais clínicos patognomónicos de meningite, nem do agente etiológico. Só o exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano e o isolamento do agente permitem um diagnóstico etiológico preciso e definitivo e ainda efectuar um teste de sensibilidade aos antibióticos que permite instituir uma antibioticoterapia dirigida, avaliar a emergência de resistências e sua monitorização, a prescrição eventual de quimioprofilaxia aos contactos, uma vigilância em termos de saúde pública, uma avaliação prognóstica e um seguimento adequado do doente.

Uma punção lombar adequadamente realizada é um procedimento relativamente inócuo e seguro e essencial para o diagnóstico de meningite purulenta, a menos que estejam presentes contra-indicações específicas: choque ou instabilidade hemodinâmica, sinais de hipertensão intracraniana, infecção da pele e/ou tecidos moles no local da picada, alterações anatómicas locais ou alterações da coagulação.

Palavras-chave: meningite, meningite bacteriana, meningite purulenta, punção lombar.

Summary

Purulent meningitis - Lumbar Puncture Yes or No?

The purpose of this article is to define our opinion concerning the role of the lumbar puncture in the diagnosis of purulent meningitis.

Lately, several authors suggest to abandon the use of diagnostic lumbar puncture considering it unnecessary (the agent can be isolated in other biologic fluids and other identification methods are available) and even harmful (risk of cerebral herniation and cardiopulmonary arrest).

However there are no pathognomonic clinical signs of meningitis nor of the specific etiologic agent. Therefore, only the cellular and chemical analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) and the isolation of the agent allows a definitive diagnosis; the analysis of the CSF also allows *in vitro* antibiotic sensitivity test, monitoring the emergence of resistant strains, prescription of chemoprophylaxis to the contacts, epidemiologic surveillance, a prognostic evaluation and an adequate follow up of the patient.

A lumbar puncture done with the adequate technique is a safe procedure and with minimal risk and essential for the diagnosis of purulent meningitis, unless there are specific contraindications: shock or hemodynamic instability, signs of elevated intracranial pressure, local skin or subcutaneous tissue infection, local anatomical malformations or disorders of blood coagulation.

Key-words: meningitis, bacterial meningitis, purulent meningitis, lumbar puncture.

A meningite bacteriana (meningite purulenta) é uma infecção aguda das membranas que cobrem o cérebro e a medula espinal. É a principal causa de febre associada a sinais e sintomas de doença do sistema nervoso central (SNC) na criança e é uma causa importante de morte no mundo desenvolvido e em desenvolvimento.¹ Nos países desenvolvidos a mortalidade na infância associada a esta doença é de cerca de 2%, sendo mais elevada, 20 a 30%, nos extremos da vida, recém-nascidos e idosos.^{2,3} Num

terço dos casos ocorre surdez permanente ou transitória, ou outras sequelas neurológicas.^{2,3}

O diagnóstico de meningite pode ser difícil, seja qual for a etiologia, porque os sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos.^{1,4} O quadro clínico depende sobretudo da idade do doente. Em geral quanto mais jovem é a criança, mais subtis e atípicos são os sinais e sintomas que, na fase mais precoce da doença, podem limitar-se à sensação de que ela "não está bem".^{5,6} A primeira manifestação da doença pode ser uma convulsão.

A meningite bacteriana aguda é uma emergência médica, que requer o máximo de capacidade diagnóstica e terapêutica, pois qualquer atraso pode significar a diferença entre a vida e a morte, ou entre uma criança normal e outra com graves sequelas neuro-psíquicas.^{1,5}

Desde que foi feita a primeira punção lombar (PL) há pouco mais de 100 anos, mais exactamente em 1891, por Quincke, para diagnosticar e tratar um caso de meningite tuberculosa, este acto tornou-se banal como gesto diagnóstico e até terapêutico.⁷ E, como muitos outros procedimentos, exagerou-se a sua utilização. Cientes da gravidade da situação impunha-se uma PL diagnóstica, mas depois preconizava-se outra 24 a 48 horas depois de iniciada a terapêutica antibiótica, para avaliar a sua eficácia, e pelo menos uma terceira para dar o doente como curado, tendo como critério de cura a normalização do exame citoquímico e negatização dos exames bacteriológicos do líquido cefalo-raquidiano (LCR). Como muitas vezes não se verificava uma normalização completa do exame citoquímico do LCR, especialmente no que se referia à celularidade, as punções eram repetidas (várias vezes) até se conseguir a tal normalidade, ainda que o doente se encontrasse clinicamente bem. Após estudo retrospectivo dos casos de meningite internados na nossa Unidade decidimos, em Maio de 1980, eliminar as punções "de cura" por rotina, valorizando antes a clínica e outros parâmetros laboratoriais sistémicos, e estabelecendo tempos de terapêutica antibiótica normalizados de acordo com o agente etiológico.⁸ Foi posteriormente também abolida a PL para avaliação da eficácia terapêutica às 24-48 horas de internamento.

Nos últimos tempos, o radicalismo parece ter chegado também às práticas médicas e surgem correntes a propor abolir até a PL diagnóstica, por ser desnecessária e potencialmente perigosa. A análise e cultura do LCR como meio diagnóstico definitivo de infecção do sistema nervoso central na idade pediátrica tem sido tema controverso, motivando questões sobre indicações, contra-indicações e segurança na sua execução.^{2,6,7,9-11} Realmente nos últimos 20 anos, e principalmente nos últimos 10 anos, assistiu-se a uma diminuição marcada do número de PLs efectuadas em determinados países, como o Reino Unido, sobretudo pelo medo de precipitar herniação cerebral e morte.^{6,12-14}

A razão deste artigo é definir a nossa posição em

relação à importância da PL no diagnóstico de meningite bacteriana.

Desde o início dos anos 60 comprovou-se que o aumento da pressão intracraniana é uma complicação grave, ocorrendo em cerca de 4 a 6% dos casos de meningite purulenta.⁷ Pode ocorrer herniação quando associada a este aumento há diferenças de pressão entre os diferentes compartimentos cerebrais.⁷ A herniação é uma complicação catastrófica da meningite bacteriana aguda, responsável por graves sequelas neurológicas e por cerca de 30 % das mortes por esta patologia.^{9,11,13,14}

Em 1978 foi publicado um estudo retrospectivo com mais de 300 crianças com meningite bacteriana comprovada, em que morreram 10, das quais 3 após realização de PL, provavelmente por herniação cerebral. Mas a herniação também pode ocorrer sem que esta técnica seja efectuada.^{14,15}

Vários estudos constataram a existência de uma relação temporal entre a realização da PL e uma posterior herniação cerebral em determinados doentes. Esses doentes eram contudo aqueles que ao exame objectivo tinham sinais e sintomas de aumento da pressão intracraniana. São portanto situações muito bem definidas, em que a forte suspeita de hipertensão intracraniana (HIC) contra-indica a PL.^{9,11,14-16}

De salientar que o edema da papila é um achado pouco frequente na meningite bacteriana aguda, mesmo na presença de uma HIC grave, uma vez que requer um mínimo de 24 a 48 horas para que se estabeleça. A sua existência é uma contra-indicação absoluta para a realização de PL, mas a sua ausência não nega HIC.¹⁵

Não se deve realizar PL se existe infecção de tecidos a atravessar pela agulha (pele, tecidos moles, espaço epidural), pois esta pode ser transmitida ao LCR e provocar meningite.^{5,17}

Pode haver condições anatómicas locais, como escoliose grave, mielomeningocelo (mesmo após correcção cirúrgica) ou outras malformações, que contra-indicam definitivamente a realização de PL.^{5,17}

Foi referida a associação entre a execução de PL durante uma bacteriemia e o posterior desenvolvimento de meningite, mas apenas em crianças com menos de um ano, quando a punção lombar foi traumática ou com bacteriemia elevada. No entanto não está totalmente comprovada esta associação.^{1,11,17}

Executar uma PL numa criança com exantema petequeal é ainda matéria de debate.^{2,6} No Reino Unido, alguns autores defendem que exantema petequeal numa criança doente é patognomónico de doença meningocócica, e assim a PL pouco adiantaria em termos de diagnóstico.^{2,6,11,12,18} Porém este quadro clínico nem sempre é resultado de doença meningocócica, podendo ser vírico ou causado por outro tipo de bactérias.^{11,19,20}

O papel da PL precoce, diagnóstica, tem sido ainda mais questionado recentemente pelo facto de, com os novos avanços em termos de técnicas laboratoriais, especialmente a reacção em cadeia da polimerase (PCR), ou a pesquisa de antigénios capsulares, a PL alegadamente contribuir pouco para o diagnóstico etiológico de meningite purulenta aguda.^{6,11}

A redução do número de PLs efectuadas tem várias consequências, a diferentes níveis. Uma técnica que era considerada importante, fundamental e relativamente segura tornou-se obsoleta em alguns centros. Enquanto que há cerca de 10 anos era ensinada aos alunos de Medicina ou aos internos, actualmente no Reino Unido há especialistas seniores que nunca efectuaram ou viram realizar uma PL.^{7,12}

Não há sinais patognomónicos de meningite, nem do agente etiológico, sendo praticamente quase sempre impossível distinguir clinicamente uma meningite vírica, de uma bacteriana.^{1,5} A distinção é importante, pelo grave risco que pode constituir a abstenção de terapêutica antibiótica no caso de uma meningite bacteriana e também pelo dispêndio inútil de tempo e dinheiro que constitui o tratamento antibiótico de uma meningite vírica.⁵

Há estudos que demonstram que a PL contribui directamente para a orientação terapêutica do doente em 72% dos casos, permitindo identificar o agente etiológico, suspender a terapêutica antibiótica nos casos de meningite asséptica e dar alta precocemente a estes doentes.⁷

Em todas as situações em que se suspeite de meningite impõem-se fazer uma PL uma vez que só o exame citológico do LCR e o isolamento do agente permitem um diagnóstico etiológico preciso e definitivo.^{1-6,17}

As hemoculturas podem identificar mais de 80% dos casos provocados por *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, mas são negativas em cerca de 50% dos casos de *Neisseria meningitidis*. Também podem ser isolados meningococos em esfregaços de lesões cutâneas, mas a confiança nesta técnica não está ainda bem definida.¹

A PL permite não só o isolamento do agente no líquido mas também, e não menos importante, efectuar o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) e assim instituir uma antibioticoterapia dirigida.²¹

O TSA permite-nos também avaliar a emergência de resistências e sua monitorização, não esquecendo que já existem casos de pneumococos resistentes à penicilina, ao cloranfenicol e às cefalosporinas injectáveis de terceira geração,^{3,22} *Haemophilus influenzae* resistentes à ampicilina e ao cloranfenicol e meningococos resistentes à penicilina, nomeadamente em Portugal e Espanha, produtores de penicilinase, portadores de plasmídeos que codificam β -lactamases e com resistência de alto nível ao cloranfenicol.^{23,27}

Mesmo nos casos em que a PL tem de ser adiada, ela pode confirmar o diagnóstico de meningite, uma vez que as alterações celulares e bioquímicas se mantêm no líquido até 44 a 68 horas após o início da antibioticoterapia. A esterilização do LCR após o uso do antibiótico ocorre rapidamente.² A esterilização do meningococo pode ocorrer em duas horas e a do pneumococo em quatro horas.² A introdução de técnicas moleculares para as quais não são necessários organismos vivos para a sua identificação, diminuiria a necessidade de uma PL precoce. A PCR feita no LCR colhido depois do tratamento e estabilização do doente pode ainda ser informativa, mesmo que a PCR no sangue seja negativa.^{2,6,21} Não devemos contudo esquecer que estas novas técnicas moleculares não estão disponíveis em todos os hospitais e, muito menos nos serviços de urgência, o transporte do sangue para centros de referência, sobretudo durante os fins-de-semana, acaba por atrasar o resultado em vários dias, e acima de tudo estas técnicas não permitem obter o TSA.²¹

Em relação à doença meningocócica a PL continua a ter um papel fundamental, dado ser o único exame que confirma o diagnóstico definitivo de meningite meningocócica.⁶ Existem quadros impossíveis de diferenciar clinicamente da sépsis meningocócica, que podem ser causados por outras bactérias ou vírus, como foi anteriormente referido. A PCR no sangue pode identificar o serogrupo capsular, mas o microrganismo é necessário para determinar a sensibilidade aos antibióticos e outras características fenotípicas.^{6,21} Comparando com a hemocultura (50-54%), e o exame bacteriológico do esfregaço da orofaringe (31%), a cultura do LCR permite maior probabilidade de isolar o meningococo (70%).²¹

As vantagens do diagnóstico microbiológico estendem-se para além do tratamento da criança, permitindo a prescrição de quimioprofilaxia aos contactos, quando indicada, a vigilância em termos de saúde pública do aparecimento de novos casos, da emergência de novos agentes tais como *Haemophilus influenzae* capsulados invasivos não-tipo b, e avaliar a eficácia das vacinas sobretudo em relação à vacina anti-meningococo C e anti-*Haemophilus* do tipo b e a existência de falências vacinais.^{6,7,9,10,28}

A PL pode ainda ter interesse na avaliação do prognóstico da situação, dado este depender não só da idade do doente, da gravidade da infecção, mas também da precocidade do diagnóstico e da instituição terapêutica, do tipo de agente e da sensibilidade aos antibióticos, do número de bactérias ou antigénios bacterianos no líquido na altura do diagnóstico, grau de resposta inflamatória do hospedeiro e tempo de esterilização do líquido.³⁻⁵

Por fim existem ainda implicações económicas sociais e psicológicas, pois a exclusão de meningite bacteriana permite reduzir o uso de antibióticos, diminuir os dias de internamento hospitalar e evitar que uma criança seja sub-

metida a avaliações sucessivas e testes audiológicos seriados para avaliação de eventuais sequelas.^{7,29}

Garantindo-se uma vigilância apertada do doente, pode repetir-se a PL 6 a 8 horas após a admissão, antes da instituição de terapêutica antibiótica, se o diagnóstico inicial não for claro.^{5,17}

Recomenda-se repetir a PL às 24-48 horas após o início da antibioticoterapia se (1) há febre *de novo* ou progressiva ou novos sintomas ou sinais clínicos; (2) a resposta clínica é inadequada ou atípica e o doente não mostra melhoria evidente; (3) está envolvido um microrganismo invulgar (bacilo gram negativo, *Listeria*, p.ex.); (4) há meningite crônica (tuberculosa, brucélica, por fungos, etc); (5) for isolado um pneumococo resistente, sobretudo se foi administrada dexametasona, que pode interferir com a permeabilidade da barreira hemato-encefálica. Neste último caso é imprescindível repetir PL às 36-48 horas para avaliar a eficácia da antibioticoterapia, pois pode haver aparente e falsa melhoria clínica (pelos corticosteroides), sem que se verifique esterilização do líquido.^{3,5,17}

Uma PL adequadamente realizada é um procedimento relativamente inócuo e seguro.^{1,4} É fundamental, contudo, dominar a técnica e efectuar-la de forma correcta. Idealmente dever-se-ia usar uma agulha de pequeno calibre, introduzindo-a no espaço intervertebral L3-L4 ou L4-L5, colocando o bisel paralelo à coluna até sentirmos que entramos no espaço subaracnoideu, altura em que rodamos para cima o bisel de forma a colher o líquido. Desta forma tentamos minimizar a perda posterior e mantida de líquido pelo orifício da picada, que alguns autores relacionam com a herniação pós PL.

Deve colher-se, lentamente, apenas a quantidade mínima de LCR suficiente para realizar os exames citológico e bacteriológico.¹

Nos recém-nascidos e lactentes pequenos deve haver o cuidado de não fazer uma flexão excessiva do pescoço durante a execução da PL, por poder provocar um compromisso cardio-respiratório marcado com eventual hipoxémia e até paragem cardio-respiratória.^{5,11}

Nos casos em que se suspeita de HIC, a PL deve ser feita com o doente em posição flectida em decúbito lateral e devem ser colhidas apenas uma a duas gotas de líquido para exame bacteriológico, a fim de evitar um declínio abrupto da pressão intracraniana.¹

Há autores que recomendam a realização de uma tomografia computadorizada cranioencefálica (TAC) antes da PL quando se suspeita de HIC. No entanto uma TAC normal não exclui o diagnóstico de HIC nem significa que é segura a realização de uma PL,^{6,9,10,13,14,29} dado que os seus achados, na fase aguda da doença, não revelam alterações clinicamente importantes que não fossem já suspeitadas pelo exame neurológico efectuado. O seu papel fundamental é ajudar a excluir aquelas situações que mimetizam uma

meningite bacteriana aguda com HIC, tais como tumores da fossa posterior, hidrocefalia aguda, abscesso cerebral, hemorragia intracraniana e que serão diagnosticadas com este exame imagiológico.^{6,9,13,14}

Devemos insistir em que o diagnóstico de meningite purulenta não pode ser feito com base apenas na clínica. O diagnóstico definitivo de meningite bacteriana aguda depende do exame e cultura do LCR.^{1,6,17,30} Sempre que o médico suspeite de meningite impõem-se fazer uma PL, a menos que estejam presentes contra-indicações específicas a este procedimento, já referidas (Quadro I).^{3,5,7,10,16} Em algumas situações, a PL é apenas adiada, podendo então ser necessário lançar-se mão das técnicas de PCR, biologia molecular, etc. O diagnóstico precoce, seguido duma actuação médica apropriada, tem um efeito favorável na evolução.¹ Consequentemente é preferível fazer uma PL que mostre um LCR normal do que falhar um diagnóstico precoce de meningite bacteriana. Nos recém-nascidos, o procedimento deve ser considerado quando se suspeita de sepsis, porque a meningite está presente em 20 a 25% dos casos de sepsis neonatal.^{3,5}

Devemos salientar que a terapêutica antibiótica empírica é prioritária e que circunstância alguma, nomeadamente a realização de exames imagiológicos ou outros, deve retardar a sua instituição.^{4,6,17}

Quadro I Contra-indicações para a realização de punção lombar

- Choque ou instabilidade hemodinâmica (taquicárdia, má perfusão periférica e/ou hipotensão)
- Depressão ou deterioração do estado de consciência (escala de Glasgow < 13)
- Reflexos pupilares alterados, pupilas dilatadas ou anisocória
- Sinais focais neurológicos - hemiparésia/monoparésia, reflexos plantares em extensão, paralisia ocular
- Postura em descerebração ou descorticação
- Ausência da resposta oculocefálica
- Edema da papila
- Hipertensão com bradicardia (sinal de Cushing)
- Alterações respiratórias (que vão desde a respiração de Cheyne-Stokes, hiperventilação, respiração atáxica, terminando na paragem respiratória)
- Após uma convulsão prolongada (duração superior a 30 minutos) ou uma convulsão tónica ou focal
- Infecção da pele e/ou tecidos moles no local da picada
- Alterações anatómicas locais
- Alteração da coagulação

Bibliografia

1. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GD, Kaplan SL. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 443-74.
2. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 623-44.
3. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361: 2139-48.
4. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Meningitis. In: Gershon AA, Hotes PJ, Katz SL - Krugmans Infectious Diseases of Children. 11th edition. Philadelphia: Mosby, inc., 2004: 373-90.
5. Dias PG, Valente P, Pinheiro M, Mota L, Mendes A. Meningites purulentas. In: Dias PG - *Temas de Infecçologia Pediátrica*. 2ª edição. Lisboa: Glaxo Farmacêutica Lda., 1993: 217-42.

6. Bashir H El, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-20.
7. Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection - a disappearing skill? *Arch Dis Child* 2002; 87: 181-3.
8. Pinheiro M, Dias PG, Mota L, Valente P. Quando suspender os antibióticos numa meningite purulenta. *Comunicação nas 3as Jornadas de Doenças Infecciosas*. Coimbra, 1980.
9. Addy D. When not to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child* 1987; 62: 873-5.
10. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 290-6.
11. Riordan FA, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child* 2002; 87: 235-7.
12. Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in children with suspected central nervous system infection. *BMC Pediatr* 2002; 2: 8.
13. Shetty AK, Desselle BC, Craver RD, Steele RW. Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics* 1999; 103: 1284-7.
14. Rennick G, Shann F, De Campo J. Cerebral herniation during meningitis in children. *BMJ* 1993; 306: 953-5.
15. Richards PG, Towu-Aghantse E. Dangers of lumbar puncture. *BMJ* 1986; 292: 605-6.
16. Haslam RHA. Role of computed tomography in the early management of bacterial meningitis. *The Journal of Pediatrics* 1991; 1: 157-9.
17. Matison HR, Roberts NJ Jr. Cerebral nervous system infections. In: Reese RE, Betts RF - A Practical Approach to Infectious Diseases. 3rd ed. Boston: Little Brown Company, 1991: 108-45.
18. Nadel S. Lumbar puncture should not be performed in meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2001; 84: 375.
19. Medeira A, Mota L, Dias PG. Caso clínico. *A Criança* 1985; 3: 227-9.
20. Paisley J. Type A2 Influenza viral infections in children. *Am J Dis Child* 1978; 132: 34-6.
21. Sam WI. The role of lumbar puncture in meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2000; 83: 370.
22. McMaster P, McIntyre P, Gilmour R, Kakakios A, Mellis C. The emergence of resistant pneumococcal meningitis - implications for empiric therapy. *Arch Dis Child* 2002; 87: 207-11.
23. Berrón S, Vázquez JA. Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship? *Clin Infect Dis* 1994; 18: 161-5.
24. Arreaza L, De la Fuente L, Vázquez JA. Antibiotic susceptibility patterns of *Neisseria meningitis* isolates from patients and asymptomatic carriers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1705-7.
25. Sáez-Nieto JA, Lujan R, Bérron S, Campos J, Viñas M, Fusté C et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 14: 394-402.
26. Sloas MM, Barett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin-resistant and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 662-6.
27. Ferreira E, Caniça M. Invasive meningococci with reduced susceptibility to penicillin in Portugal. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 424-5.
28. Bajanca P, Caniça M and the multicenter Study Group. Emergence of nonencapsulated and encapsulated non-b-type invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Portugal (1989-2001). *J Clin Microbiol* 2004; 42: 807-10.
29. Finn A. More lumbar punctures, please! *Arch Dis Child* 2003; 88: 177.
30. Lavergne. Les meningites aiguës. In : Marfan AB, Lemaine H - Précis d'hygiène et des maladies du nourrisson. 1ère ed. Paris : Librairie J-B Bailliére 1930: 834-40.