

# Meningiti

Autore Lorenzo Mirabile

## Meningite batterica acuta

E' un'infezione batterica con infiammazione della Pia madre, dell'aracnoide e del liquor dello spazio subaracnoideo. Essendo il liquor presente sia a livello cerebrale, sia del midollo spinale, che dei nervi ottici, l'infezione si estende a tutto l'asse cerebro spinale, ventricoli compresi, a **meno** che non vi siano ostruzioni liquorali.

### Microrganismi responsabili

**Haemophilus influenzae.**

E' il germe responsabile di meningite **nei bambini d'età inferiore ai sei anni.**

E' correlata all'infezione primitiva naso-faringea, con successiva invasione sistemica.

**Neisseria meningitidis (meningococco).**

**Responsabile del 20% di tutti i casi di meningite.**

Frequente lo stato di portatore sano del microrganismo, a livello naso faringeo, con diffusione dell'infezione soprattutto nei pazienti affetti da deficit dei fattori C5 e C6 del complemento.

**Stafilococco Pneumoniae ( pneumococco ).**

Si riscontra **dopo i 30 anni rappresenta il 15% dei casi di meningite.**

**Si associa ad infezioni a distanza** : polmoniti, otite media, sinusite, endocardite.

Rappresenta il germe più frequentemente in causa dopo trauma cranico, con frattura della base cranica e fuoriuscita di liquor.

**In tutto il mondo, i tre agenti summenzionati, sono responsabili del 75-80% delle meningiti.**

### Listeria monocytogenes.

Frequente in pazienti debilitati, immunodepressi, negli anziani o nei neonati. Frequenti le epidemie di origine alimentare, da consumo di latte, insalata o formaggi contaminati.

### Batteri Gram negativi (E. Coli, klebsiella, Pseudomonas aeruginosa).

Di frequente riscontro in età infantile, negli anziani, negli immunodepressi, dopo interventi neurochirurgici, nei diabetici, etilisti.

### Staphilococcus epidermidis

Frequente nei pazienti con derivazioni liquorali

### Stafilococco aureo

Seconda causa negli shunts liquorali, frequenti nelle endocarditi infettive, nei traumi cranici, ascessi in altri organi, interventi neurochirurgici, polmonite, cellulite. La meningite da stafilo ha una mortalità molto alta ( 50%)

### Streptococco di gruppo B

Causa importante di meningite neonatale ad esordio precoce, acquisita durante il passaggio nel canale del parto. Riscontrate anche in condizioni di immunodepressione.

## FISIOPATOLOGIA

La meningite batterica ha origine ematogena ed è correlata alla capacità dei batteri di superare i meccanismi di difesa, raggiungere il liquor e replicarsi.

Le fasi tipiche, etiopatogenetiche sono pertanto costituite da:

1. colonizzazione naso faringea
2. ingresso nelle cellule naso faringee,
3. invasione del circolo ematico
4. batteriemia
5. superamento della barriera emato encefalica e diffusione nel liquor,
6. sopravvivenza e replicazione nello spazio subaracnoideo.

In pratica il meccanismo con cui i germi più frequentemente causa di meningite agiscono si basa sulla capacità da parte di questi di contrastare sia l'azione delle IgA della superficie mucosa , sia il meccanismo di clearance mucociliare.

Si è visto di fatti che tali germi attivano delle proteasi che distruggono le IgA , rendendole inattive e favorendo di conseguenza l'adesione batterica all'epitelio.

L'attività dell'epitelio ciliato viene alterato, con stasi ciliare ed aderenza selettiva da parte di batteri alle cellule non ciliate. Emblematica è l'azione del meningococco, il quale è provvisto di fimbrie grazie alle quali aderisce alla superficie cellulare, inibisce l'attività dei microvilli delle cellule ciliate e penetra nelle cellule epiteliali non ciliate , grazie ad un processo di endocitosi attraversa la cellula , raggiunge lo spazio intravascolare sfugge alla difesa del complemento, grazie alla presenza di acido ialuronico capsulare e raggiunge la barriera emato encefalica.

Il meccanismo grazie al quale i batteri superano la BEE non è ancora chiarito.

Una volta attraversata la BEE , nel SNC i sistemi di difesa correlati alla produzione di immunoglobuline e complemento sono assenti e ciò favorisce la sopravvivenza e virulentazione batterica.

La meningite batterica costituisce pertanto un'infezione in una sede in cui i meccanismi di difesa sono ridotti

**Ciò consente una notevole replicazione con una importante infiammazione dello spazio subaracnoideo, responsabile delle conseguenze fisiopatologiche tipiche della sindrome clinica della meningite:**

- a. aumento fisiologico della permeabilità della BEE , responsabile di → edema cerebrale di origine vasogenico,
- b. aumento delle resistenze al deflusso liquorale → responsabile di edema interstiziale
- c. liberazione di tossine batteriche e fattori tossici liberati dai neutrofili responsabili di → edema citotossico
- d. aumento conseguenziale della PIC ,( sensibile all'azione dei glucocorticoidi)
- e. diminuzione del flusso sanguigno cerebrale
- f. riduzione del meccanismo di autoregolazione cerebrale
- g. ipossia cerebrale ed acidosi liquorale, correlata all'aumento dell'acido lattico.

## **ANATOMIA PATOLOGICA**

Caratteristica peculiare è l'essudato giallo grigiastro o giallo verde dello spazio subaracnoideo, con una elevata presenza di batteri e neutrofili.

Dopo due - tre giorni si osserva il coinvolgimento infiammatorio dei vasi subaracnoidei, con infiltrazione subintimale delle arterie da parte di linfociti e neutrofili. L'infezione si sviluppa anche a carico delle vene meningee, che si distendono possono andare incontro a formazione di trombi o coinvolgimento dei seni durali.

Dopo la prima settimana l'essudato subaracnoideo cambia tipo di cellule, con una prevalenza di macrofagi, che fagocitano i neutrofili in via di degenerazione.

Può esservi un blocco della circolazione liquorale con idrocefalo ostruttivo.

L'edema cerebrale e l'aumento della PIC possono provocare pericolose erniazioni cerebrali.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi:

- Nell'85 % dei paz. adulti esordio con cefalea, febbre,
- rigidità nucale (lieve o marcata),
- Nausea, vomito, debolezza, mialgie,
- Iniziali segni di confusione mentale, poi diminuzione progressiva del livello di coscienza, dal torpore fino al coma,
- Paralisi dei nervi cranici → 4°, 6°, 7°
- Nel 40% dei casi si manifestano crisi epilettiche.
- Nelle fasi più avanzate si può manifestare aumento della PIC con → ipertensione, bradicardia, paralisi del terzo paio di nervi cranici e coma.
- La batteriemia meningococcica o meningococcemia si manifesta nel 50% dei casi con eruzione cutanea a carico delle estremità. L'esordio è eritematoso maculare, poi evolve in una fase pettecchiale, a sua volta sfociante verso una forma purpurica con aree di necrosi al centro delle lesioni. Anche altre forme esordiscono con manifestazioni cutanee simili (= echovirus, S. Aureo, H. influenzae).
- Nel 30% dei casi di Meningite da pneumococco o H. infl. I sintomi d'esordio sono una sinusite, polmonite o un'otite.
- I neonati hanno manifestazioni aspecifiche come apatia o pianto stridulo e manca ogni caratteristica sintomatologica
- Gli anziani spesso presentano un insidioso quadro di torpore e sonnolenza.

## DIAGNOSI

PUNTURA LOMBARE

Da proporre a TC se segni di ipertensione endocranica, o deficit neurologici focali e/o papilledema, dando comunque inizio alla terapia antibiotica, se il sospetto di meningite è elevato: anche se le colture risultano negative → le caratteristiche peculiari del liquor fanno risalire alla diagnosi.

Caratteristiche del liquor:

- aumento della pressione liquorale. Valori superiori a 60 cmH<sub>2</sub>O indicano edema cerebrale o idrocefalo comunicante o focolai suppurativi
- Colorazione del liquor opaca o torbida se il numero dei G.B. è elevato. Se opaco senza pleiocitosi → segno prognostico negativo. Se xantocromico possibile emorragia subaracnoidea
- Pleiocitosi → il numero dei leucociti, nelle forme non trattate, varia da 10 alla terza a 10 alla sesta /lt, con una predominanza di neutrofili. Se leucociti ↓, segno prognostico sfavorevole.
- Proteinorachia ↑, se forme batteriche. In correlazione alla distruzione della parete batterica o a produzione di proteine da parte dei leucociti e dei microrganismi nello spazio subaracnoideo.
- Glicorrachia ↓, inferiore a 40 mg/dl. Bisogna sempre valutare il dato in correlazione con la glicemia, rispetto alla quale la glicemia è circa 1/3, nelle forme batteriche.
- In pratica, se glicorrachia < a 34 e protidorrachia >220 mg/dl con più di 2000 x10 alla sesta leucociti → nel 99% dei casi = meningite batterica.
- Eseguire sempre un preliminare gram sul liquor → positivo nell'85% dei casi, se non intrapresa terapia antibiotica
- Eseguire sempre emocoltura, contemporaneamente alla P.L.
- Importante la ricerca della PCR nel liquor, se livelli bassi, probabilmente non si tratta di meningite batterica
- TC e RMN utili se la febbre non regredisce dopo terapia antibiotica o in caso di sintomatologia da ipertensione endocranica

TUTTI I PAZIENTI CON SOSPETTO DI MENINGITE BATTERICA DEVONO AFFERIRE IN RIANIMAZIONE, A CAUSA DELLE GRAVI COMPLICANZE POSSIBILI:

- A. Shock
- B. CID
- C. Sindrome da inappropriata secrezione di ADH.

## TRATTAMENTO

- Rachicentesi,
- Se diagnosi probabile, anche in assenza d'identificazione etiologica Gram → trattamento antibiotico empirico.
- Se segni focali o ipertensione endocranica fare TC prima della rachicentesi e in ogni modo se sospetto, iniziare in ogni modo trattamento antibiotico empirico.
- Antibiotico terapia da attuarsi in base all'età. Ogni età ha tipologie diverse di agenti causali
  - se bambino < 1 mese: ampicillina + cefalosporina terza generazione (non il ceftriaxone per il legame di questo con l'albumina ed il rischio di iperbilirubinemia), in alternativa alla cefalo usare aminoglicosidico.
  - da 1 a tre mesi : (germe possibile = Haemophilus inf., pneumococco) = ampicillina + cefalosporina terza generazione.
  - Da tre mesi a sei anni : cefalosporina terza generazione e vancomicina oppure ampicillina + cloramfenicolo
  - Nei giovani adulti(meningococco, pneumococco) ceftriaxone
  - Negli adulti ( prevalenza di meningiti da gram negativi e rischio di Listeria monocytogenes) = ampicillina + cefalo terza generazione + vanco

- Nei pazienti sottoposti a neurochirurgia, nelle derivazioni liquorali, possibile presenza di stafilo, o gram negativi compreso pseudomonas → ceftazidima + vancomicina.

Attenzione ai pazienti in trattamento corticosteroidico con desametasone, in quanto quest'ultimo riduce la diffusione nel liquor della vancomicina.

L'American Academy of Pediatrics ha raccomandato l'uso delle cefalosporine di terza ed in particolare del ceftriaxone come terapia empirica nei bambini con meningite batterica.

La ceftazidima (glazidim-spectrum) può essere usata in monoterapia o in associazione se meningite da Pseudomonas.

Tuttavia le cefalo di terza sono inefficaci contro *Lysteria Monocytogenes*, per cui è opportuno associare ampicillina nel trattamento empirico ( se allergia alla penicillina : sostituire l'ampi con trimetoprim + sulfametossazolo) .

La durata della terapia :

- per il meningococco 7 gg
- per H. influenzae 7-10gg
- per pneumococco 10-14gg
- per gram neg 3 sett.

## Uso del cortisonico

E' in grado di ridurre la risposta infiammatoria nello spazio subaracnoideo , con attenuazione dell'aumento della permeabilità della BEE, dell'edema cerebrale e quindi dell'aumento della PIC.

Usando cortisone gli indici infiammatori si normalizzano più velocemente e si riduce l'incidenza delle sequele neurologiche.

Il desametasone deve essere somministrato prima o contemporaneamente alla prima dose di antibiotico per ridurre al massimo la risposta infiammatoria nel liquor.

DOSE= 0,15 mg /kg ogni 6 ore (= 0,6 mg / kg/ die) per 4 giorni

## ALTRE terapie

- posizionamento PIC, se ipertensione liquorale
- Sollevamento testa 30 °
- Iperventilazione Pa CO2 27-30 mmHg
- Mannitolo 0.25-1 gr /kg/die 1,25 →5 ml /kg /die,
- Diazepam e/o difenilidantoina se epilessia.

