

Meningiti e Meningoencefaliti

Le **meningiti** sono processi infiammatori dell'aracnoide e della pia madre (leptomeningi) provocate dalla localizzazione diretta di un agente infettivo.

Si parla di **meningoencefaliti** quando anche la sostanza nervosa è interessata dal processo infiammatorio.



Dura madre →

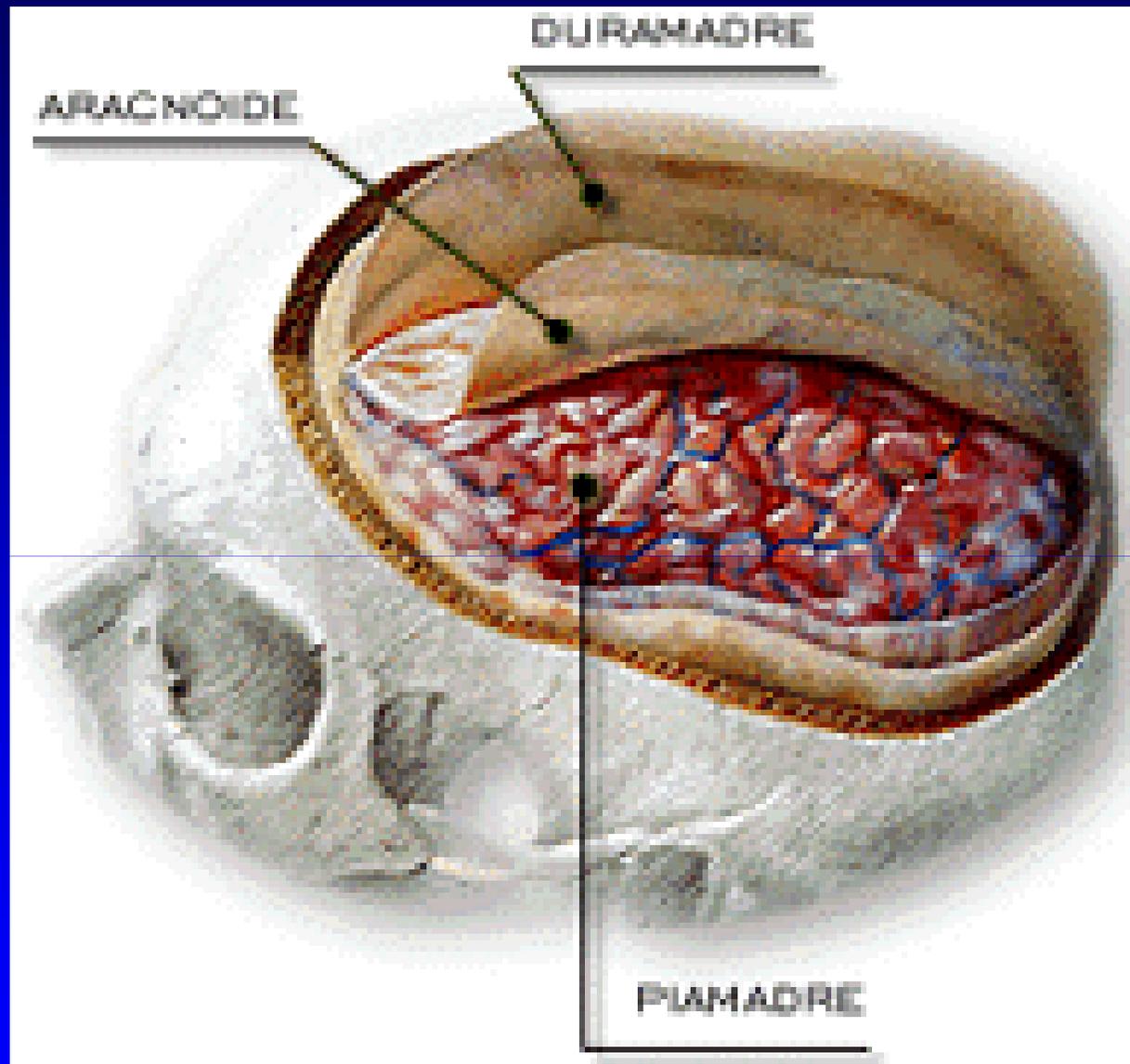
Aracnoide →

Pia madre →



Le meningi e lo spazio liquorale





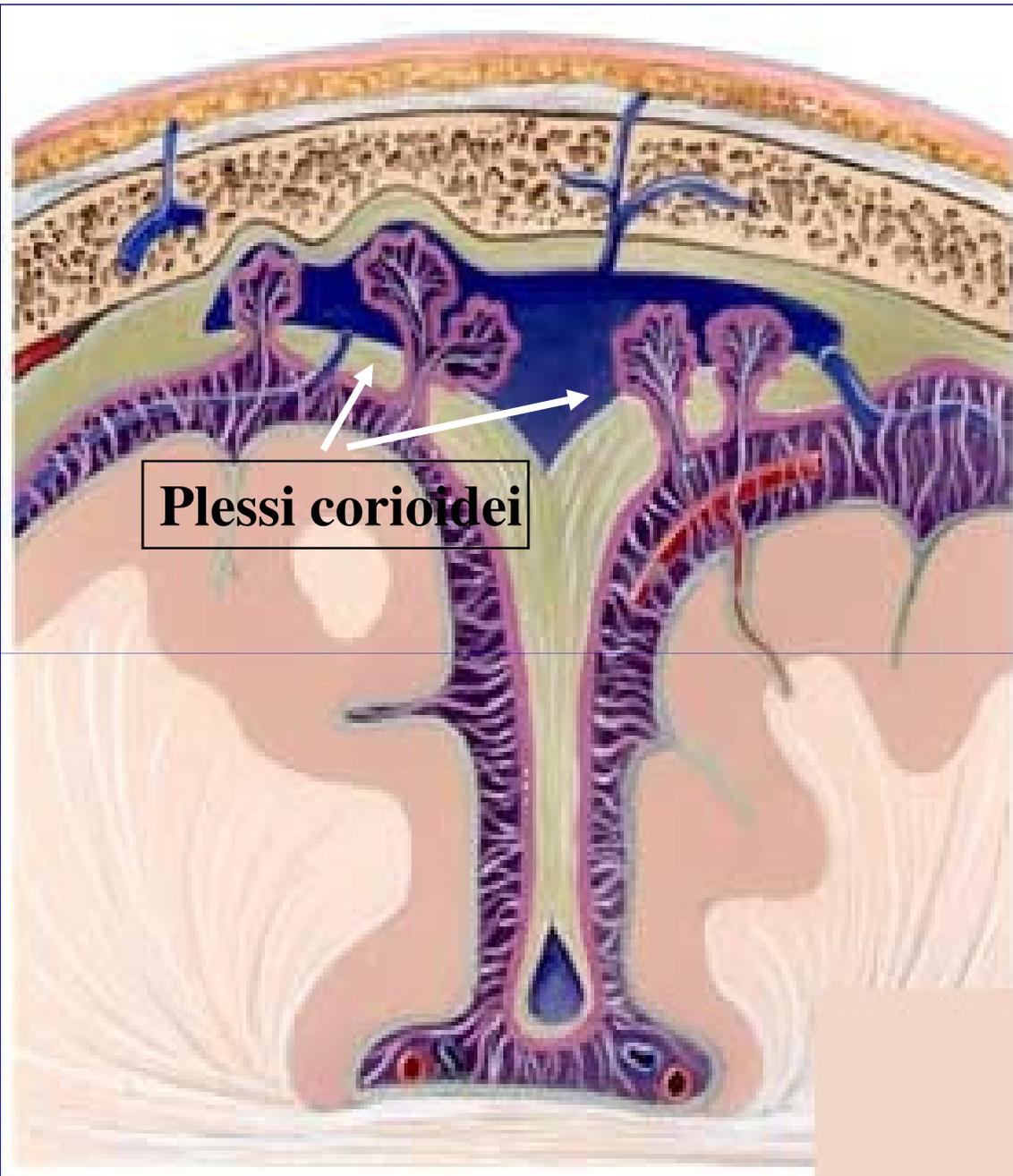
Patogenesi delle meningiti



Superamento del dispositivo morfofunzionale che protegge il LCR e il SNC

- barriera emato - liquorale
- barriera emato - encefalica
- barriera meningo - encefalica





Le cellule dei plessi corioidei e dei capillari cerebrali possiedono dei recettori che facilitano l'aderenza dei patogeni meningei.

Pertanto i plessi corioidei rappresentano il sito principale di invasione delle meningi da parte dei microrganismi patogeni.

Vasi e circolazione liquorale



Patogenesi delle meningiti

1) Per via ematogena

2) Per contiguità

– dalle vie aeree superiori

- attraverso la lamina cribrosa
- lungo le guaine del nervo olfattorio
- attraverso i vasi sanguigni
- attraverso le vie linfatiche

– da focolai di infezione ossea, cerebrale, otomastoidea, dei seni venosi

– attraverso lo speco vertebrale

(malformazioni, meningocele)

3) Per introduzione dall'esterno

– iatrogena

– per ferite penetranti

– per fratture ossee



Agenti eziologici delle meningiti

- 1) Meningiti batteriche
- 2) Meningiti virali
- 3) Meningiti da micoplasmi, rickettsie e clamidie
- 4) Meningiti micotiche
- 5) Meningiti protozoarie



Agenti eziologici delle meningiti batteriche

- | | |
|--|-------------------|
| 1) <i>Neisseria meningitis</i> | torbido |
| 2) <i>Streptococcus pneumoniae</i> | torbido |
| 3) <i>Haemophilus influenzae</i> | torbido |
| 4) <i>Staphylococcus, Streptococcus, ecc.</i> | torbido |
| 5) <i>Escherichia coli</i> | torbido |
| 6) <i>Salmonella spp.</i> | torbido o limpido |
| 7) <i>Klebsiella spp., Enterobacter spp.,
Proteus spp., Pseudomonas spp., Serratia spp.,
Acinetobacter spp., Shigella spp.</i> | torbido |
| 8) <i>Brucella spp.</i> | limpido |
| 9) <i>Listeria monocytogenes</i> | torbido o limpido |
| 10) <i>Leptospira</i> | limpido |
| 11) <i>Treponema pallidum</i> | limpido |
| 12) <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | limpido |
| 13) <i>Clostridium perfringens, Bacillus fusiformis, ecc.</i> | torbido |
| 14) <i>Bacillus anthracis</i> | torbido |
| 15) <i>Actinomyces e Nocardia</i> | limpido |



Principali miceti, protozoi e metazoi nell'eziologia delle meningiti

Miceti:

Candida torbido

Mucor torbido

Aspergillus torbido o limpido

Histoplasma capsulatum limpido

Cryptococcus neoformans limpido

Coccidioides immitis limpido

Blastomyces dermatitidis limpido

Protozoi:

Amebe (*Naegleria*, *Acanthamoeba*) torbido

Tripanosomi (*T. gambiense*, *T. cruzi*, *T. rhodesianse*) limpido

Toxoplasma gondii limpido

Metazoi

Trichinella spiralis limpido

Filarie (*brancofti*, *loa-loa*, ecc.) limpido



Meningiti e Meningoencefaliti

Processi infiammatori dell'aracnoide e della pia madre (leptomeningi) provocate dalla localizzazione diretta di un agente infettivo, con o senza l'interessamento della sostanza nervosa.

SINTOMATOLOGIA

- ① **Febbre**
- ② **Segni generali tossinfettivi**
- ③ **Sindrome meningea**
- ④ **Alterazioni liquorali**



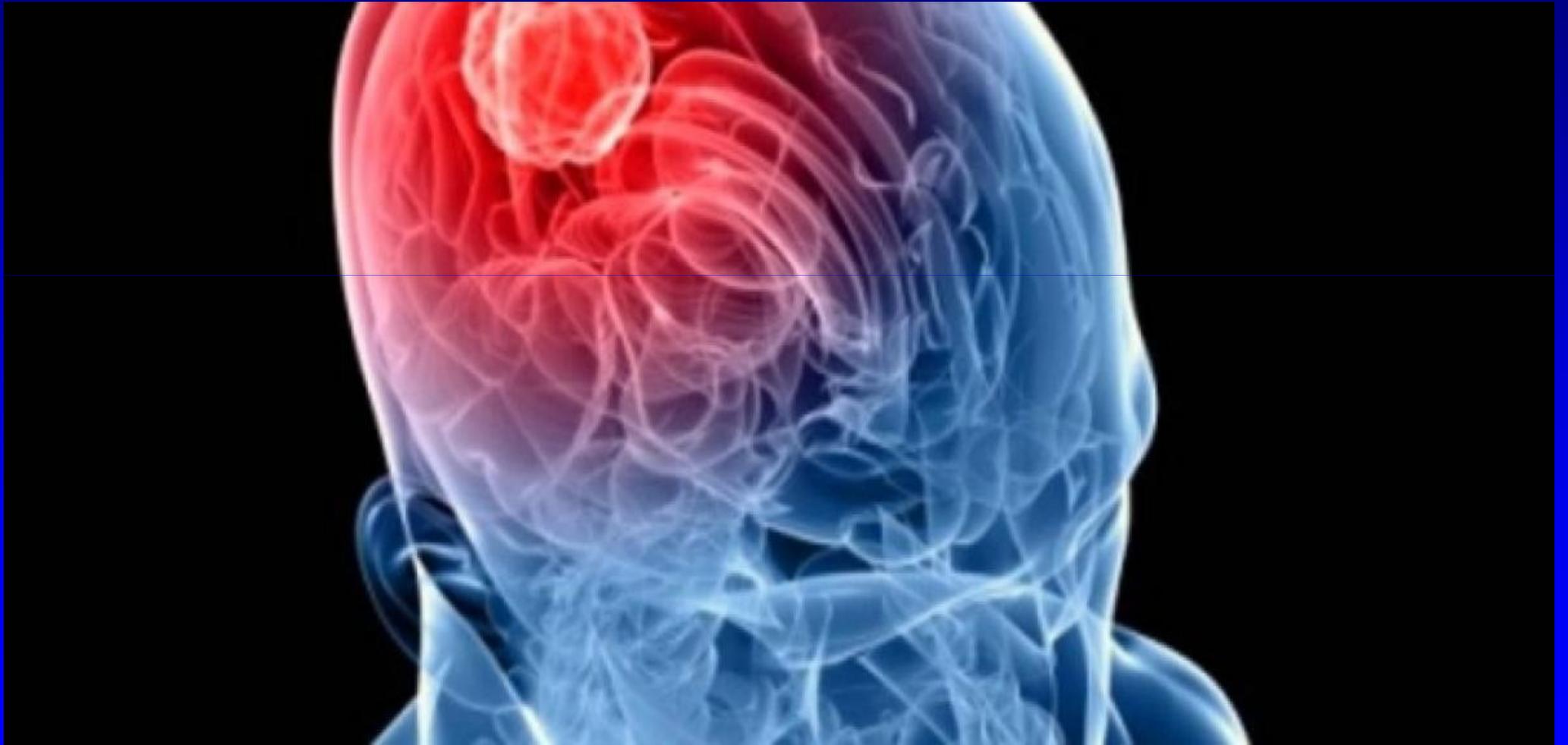
Sindrome meningea (1)

A) Segni di ipertensione endocranica

- cefalea violenta (lancinante o gravativa)
- grido idrocefalico (nei bambini)
- tensione della fontanella bregmatica
- vomito cerebrale
- alterazioni del fondo oculare (papilla da stasi)



Cefalea



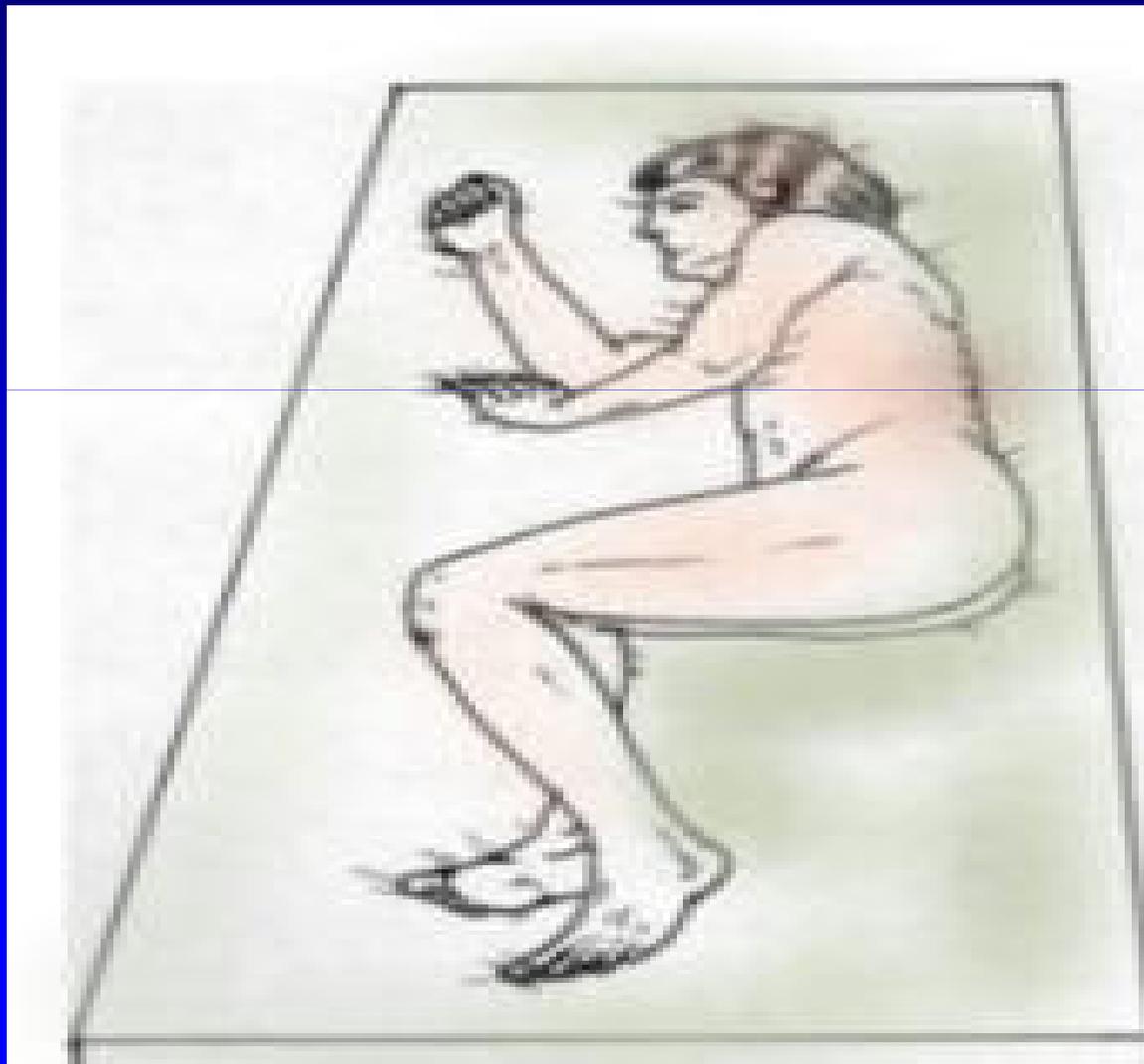
Sindrome meningea (2)

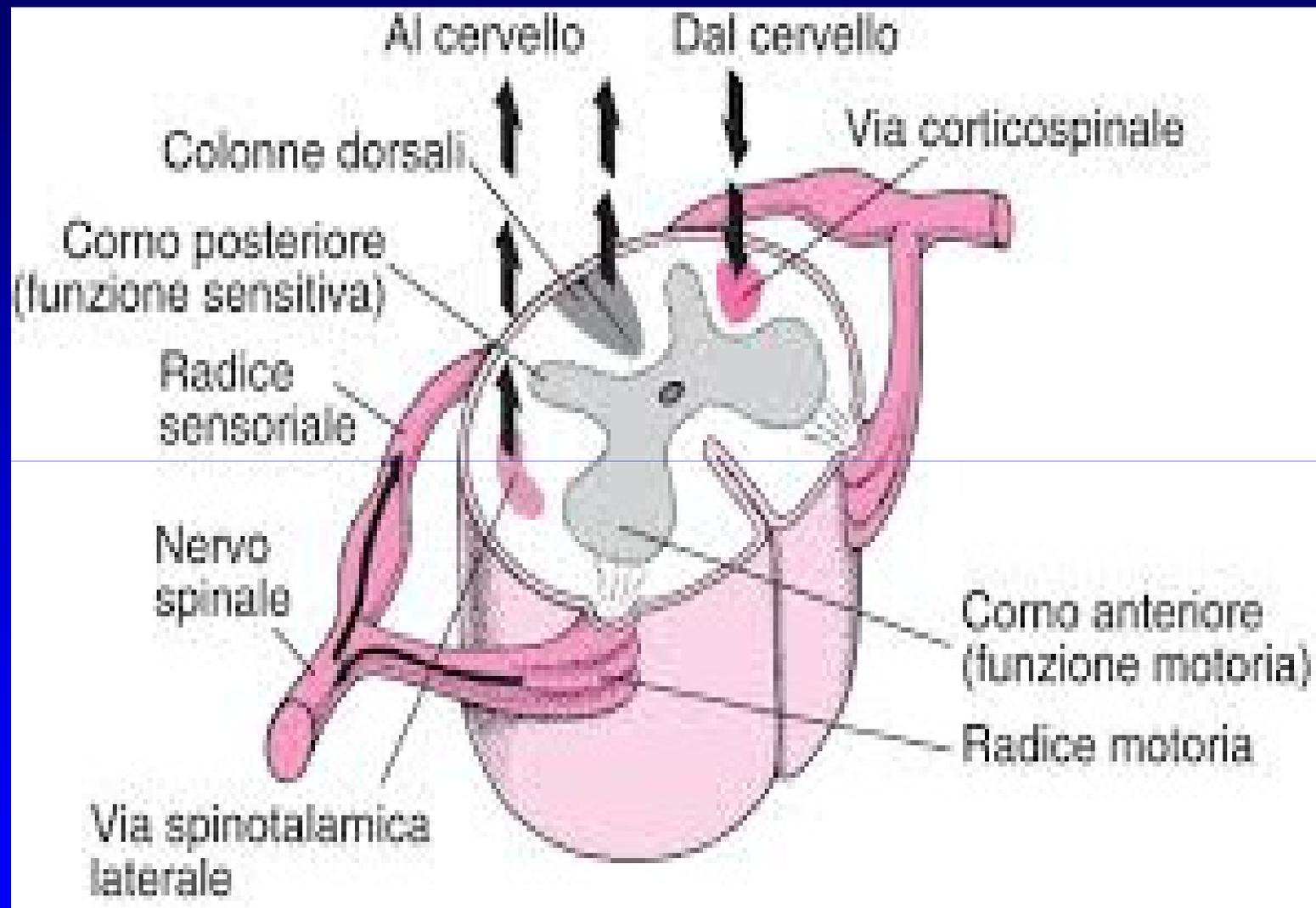
B) Segni di irritazione delle radici spinali

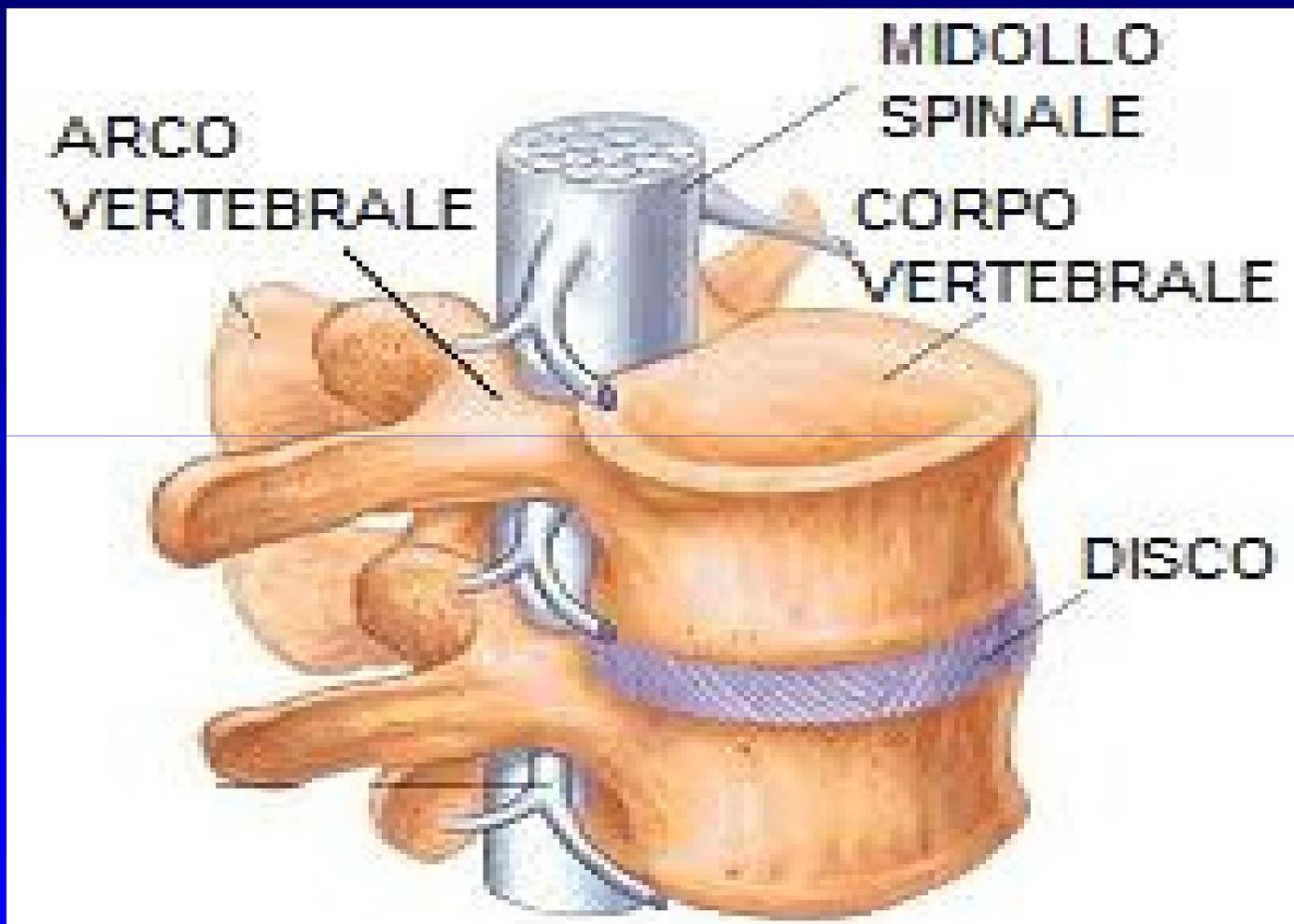
- rigidità della nuca e del rachide (fino all'opistotono)
- atteggiamento a cane di fucile
- ventre “a barca”
- riflessi tonico - antalgici (segni di Kernig, Brudzinski, Lasègue, Binda)

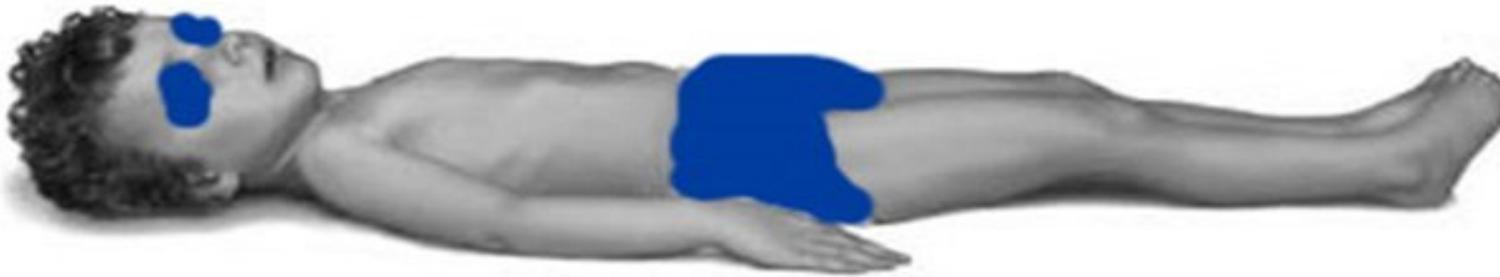


Decubito a cane di fucile







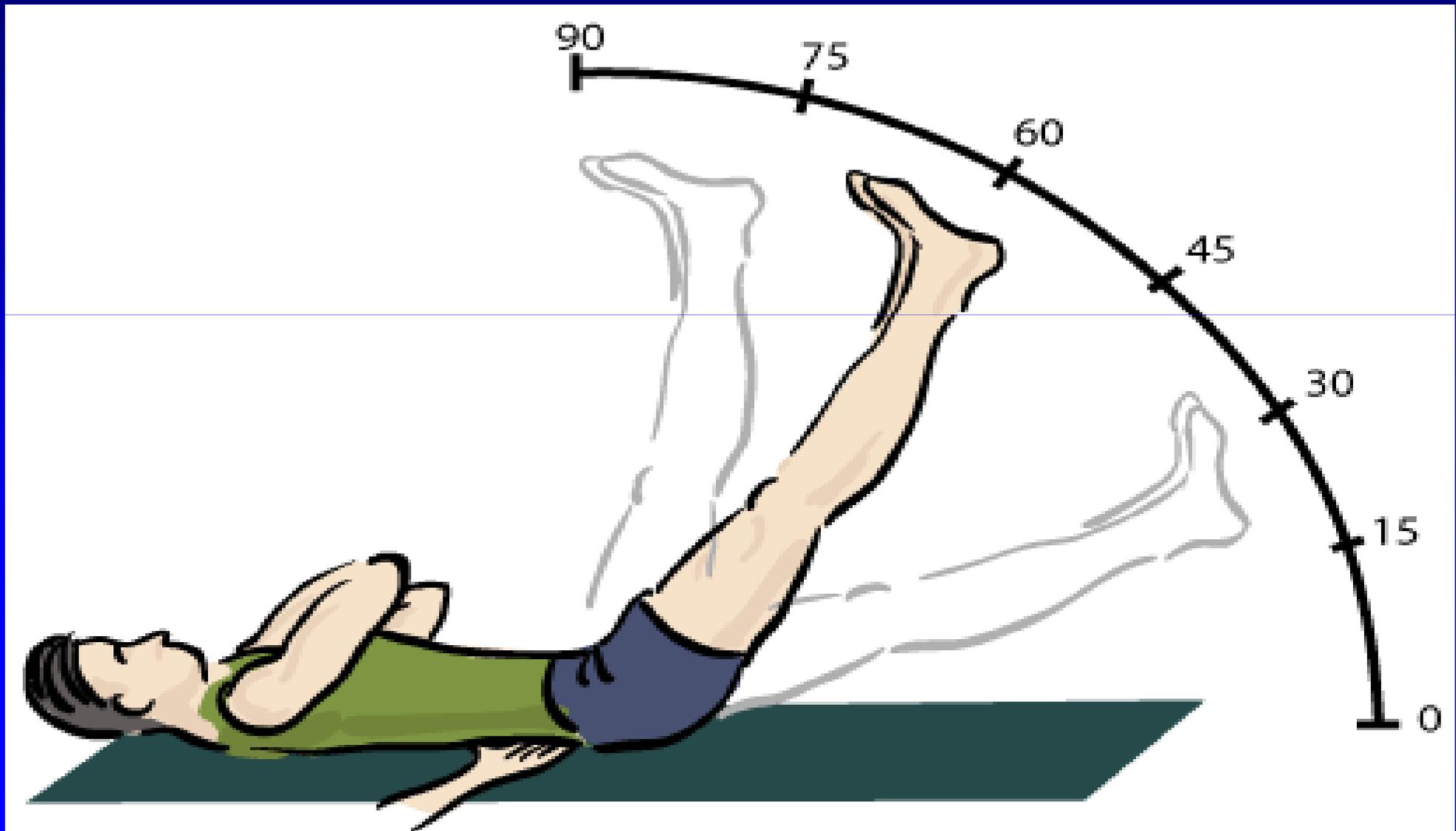


Brudzinski's sign





Lasegue



Sindrome meningea (3)

C) Segni di iperestesia diffusa della sfera sensitivo - sensoriale e di quella vegetativa

- fotofobia
- iperalgesia
- dermatografismo rosso
- stipsi
- bradicardia
- turbe del respiro

(Kussmaul, Cheyne-Stokes, Biot)



Dermografimo Rosso



Sindrome meningea (4)

D) Segni di sofferenza delle strutture cortico-sottocorticali e/o troncoencefaliche

- convulsioni, clonie
- paresi, paralisi
- ecc.



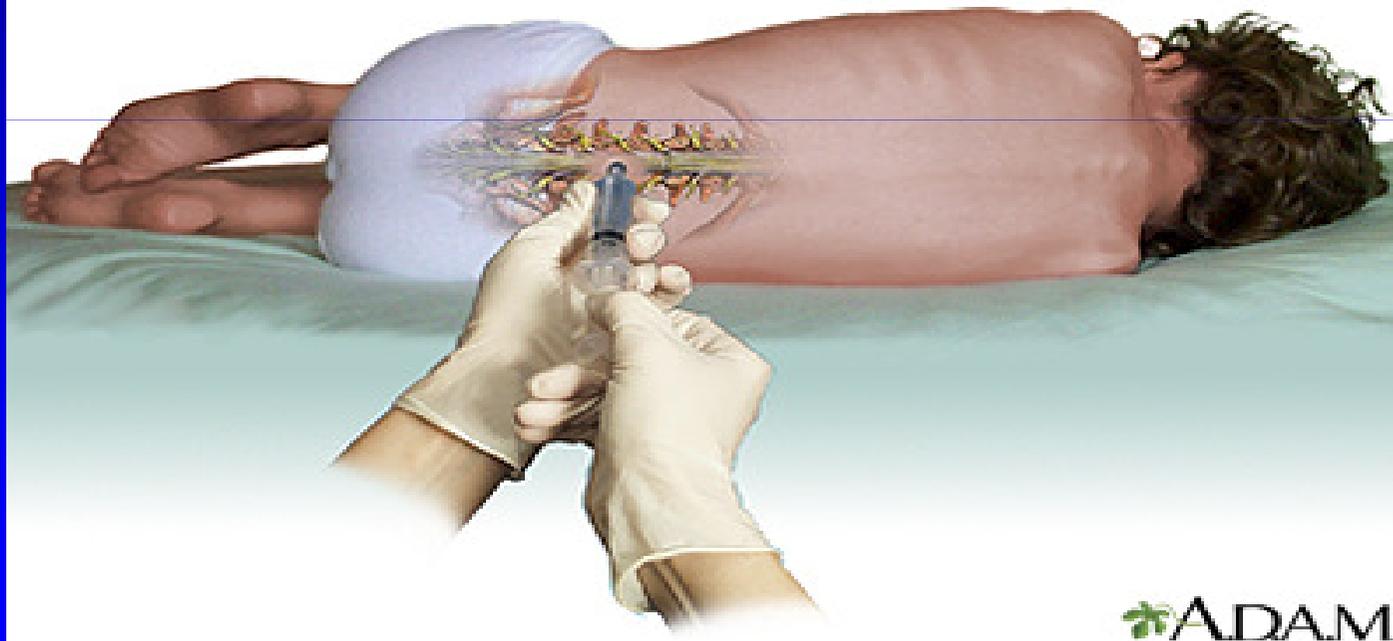
Sindrome meningea (5)

E) Disturbi della sfera psichica

- agitazione psico-motoria e delirio
- torpore psichico, stato stuporoso, coma



Cerebrospinal fluid drawn
from between two vertebrae



Alterazioni liquorali

- **Meningiti a liquor torbido**
- **Meningiti a liquor limpido**
 - con ipoglicorrachia
 - con glicorrachia normale o aumentata



Principali caratteristiche del liquor normale

Pressione:

in decubito laterale 8 - 14 cm H₂O

in posizione seduta 15 - 30 cm H₂O

Proteinorrachia 20 - 30 mg/100 ml

Glicorrachia * 40 - 70 mg/100 ml

Clorurorrachia 700 - 750 mg/100 ml

Cellule 3 - 5 /mm³

* 60 - 70% dei valori glicemici individuali



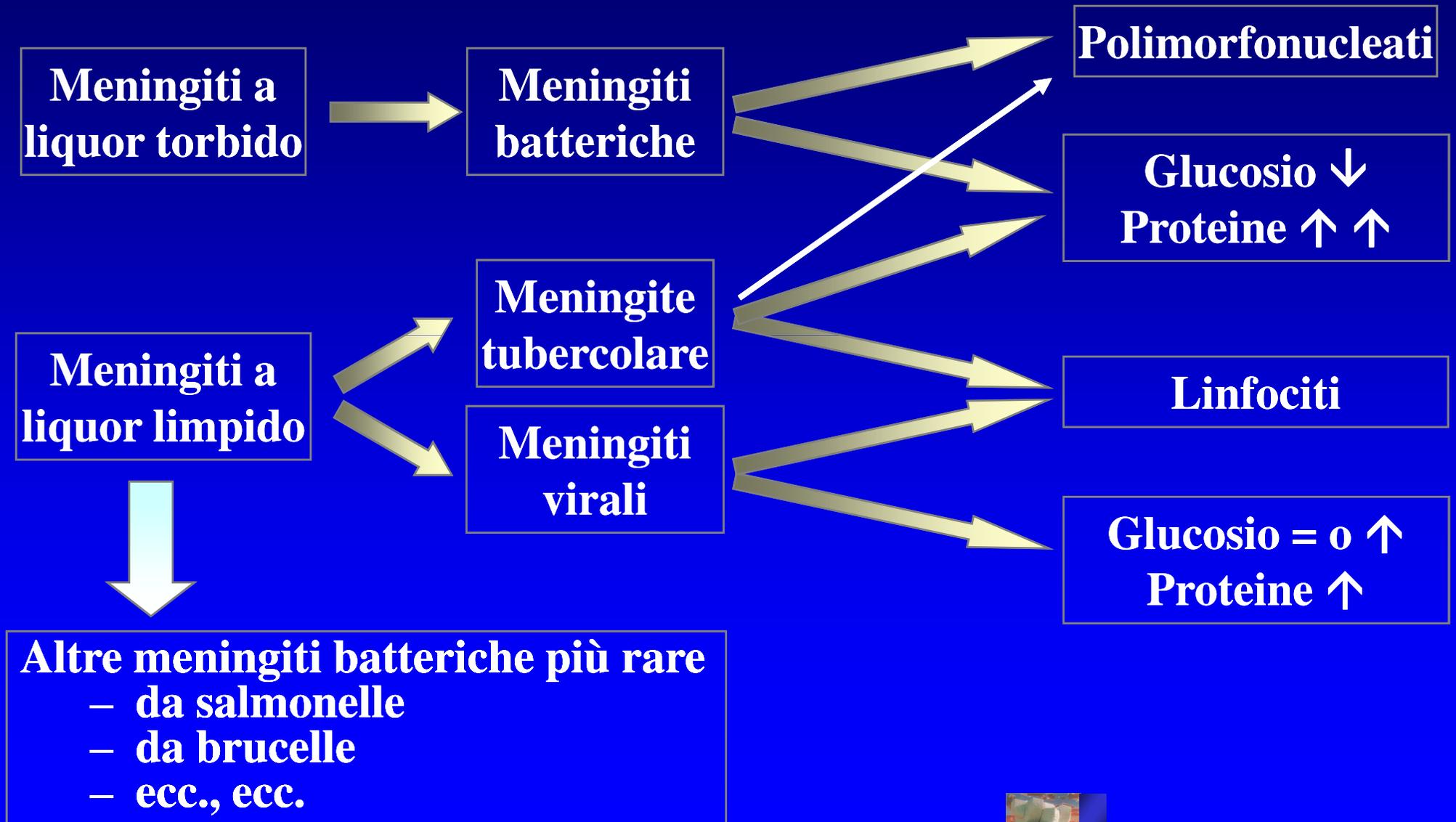
Liquor torbido



Liquor limpido



Caratteristiche del liquor nelle meningiti



Anatomia patologica delle meningoencefaliti batteriche (1)

A liquor torbido

- Leptomeningi opacate e ispessite
- Aracnoide distesa da essudato purulento che si raccoglie negli spazi aracnoidei, invadendo talora i ventricoli
- Zone encefaliche edematose e congeste, talora con focolai di rammollimento cerebrale, fenomeni arteritici e flebitici
- Idrocefalo



Anatomia patologica delle meningoencefaliti batteriche (2)

A liquor limpido (tubercolare)

- Essudato denso e vischioso localizzato soprattutto alla base encefalica (con spiccata tendenza a organizzarsi)
- Tubercoli sparsi sulla leptomeninge
- Zone di caseosi della sostanza nervosa (tubercoloma)
- Calcificazioni leptomeningee
- Aracnoidite adesiva



Diagnosi differenziale

- ① Emorragia subaracnoidea e vasculopatie cerebrali
- ② Meningismo
 - da traumi
 - da esposizione prolungata al sole o al calore
 - da intossicazione (piombo, alcol, uremia, acidosi)
- ③ Meningiti “simpatiche” (da processi infiammatori juxta -
meningei : otiti, mastoiditi, riniti, tromboflebiti, ecc.)
- ④ Infestazione da ascaridi (da sensibilizzazione a sostanze estranee
del verme)
- ⑤ Interessamento meningeo in corso di:
 - accesso cerebrale
 - neoplasie cerebrali
 - emolinfopatie sistemiche
 - LES ed altre connettiviti



Evoluzione delle meningiti

- Forme iperacute, fulminanti
- Forme acute
- Forme croniche
- Forme ricorrenti
- Forme con blocco liquorale



Indagini eziologiche (1)

- Emocolture
- Es. microscopico e colturale del liquor (per batteri e miceti)
- Es. parassitologico (amebe, tripanosomi, ecc.)
- Es. virologici sul sangue e sul LCR (colture cellulari, PCR, ecc.), ma anche sulle feci e sugli altri materiali biologici
- Ricerca antigeni nel LCR (batterici, micotici, virali e protozoari)
- Ricerca anticorpi specifici nel liquor (sifilide, m. virali, ecc.)



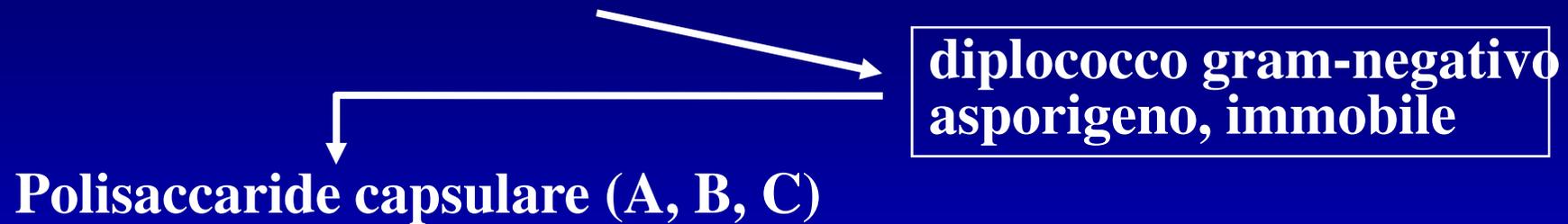
Indagini eziologiche (2)

- **Analisi delle proteine liquorali**
(↑ Ig ↓ albumina)
- **Acido lattico** (↑ nelle m. batteriche)
- **Cloruri** (↓ nelle m. tubercolari)
- **ALT e AST** (↑ nelle m. batteriche)
- **Isoenzimi LDH**
 - LDH 4 e 5 ↓ nelle m. batteriche
 - LDH 1 e 2 ↑ nelle m. virali
- **Adenosinadeaminasi** (↑ nelle m. tubercolari)
- **TNF** (↑ nelle m. batteriche)
- **Limulus test** (endotossina gram - negativi)
- **Reticolo di Mya**



Meningite meningococcica (1)

Agente eziologico: *Neisseria meningitidis*



Epidemiologia: endemia con riacutizzazioni epidemiche

In Italia: 1700 casi/anno
Variabile distribuzione dei sierotipi (B prevalente)

Trasmissione: diretta o semidiretta

Sorgente di infezione: malato o portatore sano

5%
popolazione

90% in periodo
epidemico

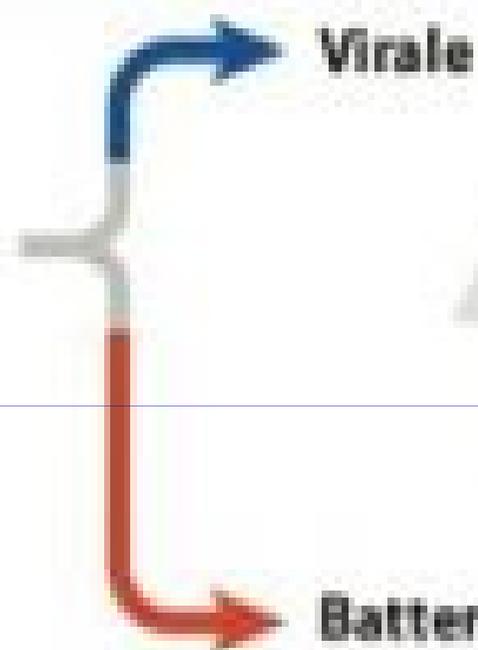


Meningite Meningococcica

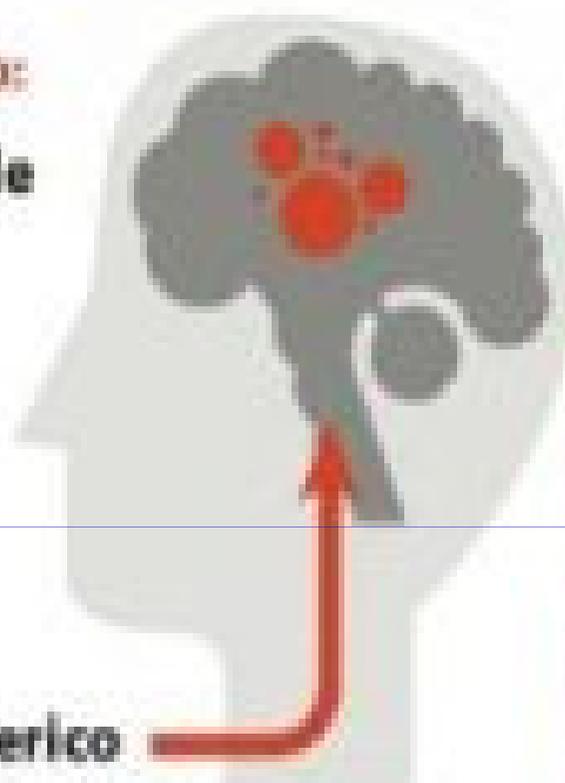
Sono attualmente noti 13 sierotipi di Meningococco ma solo 5 (A-B-C-Y-W135) sono rilevanti dal punto di vista clinico e capaci di provocare malattia ed epidemie

La meningite

Può essere di tipo:



La meningite batterica da meningococco è l'unica contagiosa e la più grave



I TIPI DI MENINGOCOCCO



A



B



C



W135



Y

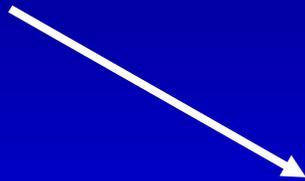
Il meningococco di tipo C è responsabile dei due casi che si sono verificati a Milano

Meningite meningococcica (2)

Incubazione: 1 - 2 giorni

Esordio: brusco con classica sindrome meningea

Evoluzione: generalmente favorevole nei casi trattati



SEPSI MENINGOCOCCICA

CID; sindrome di Waterhouse-Fridericksen; porpora meningococcica gangrenosa; shock endotossico

Localizzazioni

- Endocarditi, pericarditi
- Flebiti
- Orchiepididimiti



Meningite meningococcica (3)

EVOLUZIONE

- Forme a pronta guarigione (entro le 2 settimane)
- Forme a lenta guarigione
- Forme rapidamente mortali (entro il 3° giorno)

DIAGNOSI

- Es. batterioscopico e colturale del liquor
- Ricerca antigene meningococcico nel liquor
- Emocolture

PROFILASSI

- Segnalazione obbligatoria
- Isolamento (fino a 48 ore dopo inizio adeguata terapia antibiotica)
- Vaccinazione (non disponibile per sottotipo B)
- Chemioprolissi (rifampicina, TMP+SMZ, doxiciclina)







Altre meningiti a liquor torbido

- Meningite pneumococcica (letalità 60%)
- Meningite streptococcica (*Str. agalactiae* nel neonato)
- Meningite stafilococcica
- Meningite da *H. influenzae*
- Meningite da *E. coli*; da *Salmonella*, da altre *Enterobacteriaceae*
- Meningite da *Listeria monocytogenes*
- Meningiti polimicrobiche
- Meningiti micotiche (*Candida* spp., *Mucor.*, *Aspergillus*)
- Meningiti protozoarie (*Naegleria*, *Acantoamoeba*)



amebe a vita libera



Meningite pneumococcica

- E' la meningite batterica a più elevata letalità (fino al 60%) particolarmente in presenza di fattori predisponenti (età avanzata, razza negra, drepanocitosi, malnutrizione, alcolismo, deficit immunologici)
- Oltre che per via ematogena è frequente la diffusione alle meningi di *S. pneumoniae* per contiguità (focolai otomastoiditici o sinusitici o in seguito a traumi, chirurgici o accidentali)
- Pressocchè obbligatoria la partecipazione encefalica al processo infiammatorio (con convulsioni, fenomeni piramidali e paralisi)



Meningite da *H. influenzae*

- E' responsabile della maggior parte degli episodi di m. al di sotto dei 6 anni di età (con un picco tra i 6 e i 12 mesi)
- L'insorgenza nell'adulto è legata per lo più a fattori predisponenti (diabete mellito, alcolismo, asplenia, focolai infettivi di pertinenza ORL, polmonite, immunodeficienza, ecc.)
- Il 90% dei casi è dovuto al tipo b: la loro incidenza è in diminuzione grazie alla vaccinazione che è tra quelle fortemente raccomandate



Altri agenti eziologici di meningiti batteriche

- *Streptococcus agalactiae* (nel neonato)
- **Batteri gram-negativi:** nel neonato, nell'anziano, nell'immunodepresso; in seguito a traumi, interventi chirurgici, ecc.
- *Stafilococchi:* in presenza di condizioni predisponenti (diabete, alcolismo, emodialisi, tossicodipendenza, neoplasie, interventi neurochirurgici, derivazioni liquorali, ecc.)
- *Listeria monocytogenes:* nel neonato e nell'immunodepresso



Meningite tubercolare

- In corso di tubercolosi primaria o post-primaria (tuberculoma)
- Esordio brusco (nel bambino) o insidioso (nell'adulto)
- Paralisi dei nervi cranici
- Liquor limpido (o a vetro smerigliato) con ipoglicorrachia, ipoclorurorrachia, pleiocitosi linfocitaria (inizialmente polimorfonucleati)



- Reticolo di Mya
- Blocchi liquorali
- Diagnosi: es. batterioscopico e colturale liquor; PCR
- Letalità: 10%



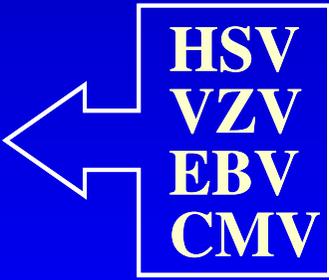
Altre meningiti a liquor limpido (non virali)

- Meningite brucellare
- Meningite da leptospire
- Meningite da spirochete
- Meningite da rickettsie, clamidie e micoplasmi
- Meningite micotica (*Cryptococcus neoformans*)
- Meningite protozoaria (Malaria da *P. falciparum*, tripanosomiasi, toxoplasmosi)
- Meningite elmintica (ascaridi)



Meningiti virali

- Da virus parotitico (la più frequente in Italia)
- Da virus coxsackie (prevalentemente di gruppo B)
- Da virus ECHO (esantematiche)
- Da virus poliomielitico
- Da virus della coriomeningite linfocitaria (rara)
- Da phlebovirus
- Da virus erpetici
- Da HIV
- Ecc., ecc.



HSV
VZV
EBV
CMV



Parametri clinici indicativi di specifica eziologia (1)

Dati

Eziologia

Esordio

Brusco

N. meningitidis

Cute

petecchie e/o rash

*N. meningitidis, echovirus
tipo 9, Leptospire, S. aureus*

herpes genitalis o labialis

Herpes simplex virus 1 e 2



Meningiti subacute e croniche

- M. tubercolare
- M. brucellare
- M. da leptospire
- M. luetica
- M. da *Borrelia burgdorferi*
- M. da actinomyces e nocardia
- M. criptococcica
- Altre meningiti micotiche (es.: *Candida, aspergillus*)
- Meningiti protozoarie ed elmintiche (es.: *Toxoplasma*)
- Meningoencefalite ricorrente di Mollaret



SINDROME MENINGEA

acuta

subacuta

Papilledema e/o deficit neurologici focali

Assenti

Presenti

Assenti

Emocolture

**Emocolture
Rachicentesi**

**Emocolture
Rachicentesi**

**Terapia antibiotica empirica
TAC cranio**

**Esame del liquor
indicativo di m. batterica**

**Lesioni
con effetto
massa**

**Non lesioni
con effetto
massa**

**Esame del liquor
indicativo di m. batterica**

**Terapia antibiotica
"empirica"**

**Valutazione
neurochirurgica**

Rachicentesi

**Esame del liquor
indicativo di m. batterica**

**Terapia antibiotica
"empirica"**

**Proseguire terapia
antibiotica empirica**

EVENTUALE TERAPIA MIRATA



La terapia batteriologicamente mirata

rappresenta

**Il “gold standard” della corretta
chemioantibioticoterapia**



**Nelle infezioni batteriche “gravi”, come
le meningoccefaliti, la terapia iniziale
deve essere necessariamente**

EMPIRICA *o meglio* RAGIONATA



Criteri fondamentali per la terapia antibiotica empirica o ragionata

- 1) Criteri clinici
- 2) Criteri epidemiologici
- 1) Criteri batteriologici
- 4) Criteri farmacologici
- 5) Criteri tossicologici



Chemioterapici che diffondono nel LCR a meningi integre e a meningi infiammate

- Cloramfenicolo (45 - 99%)
- Isoniazide (100%)
- Sulfadiazina (50 - 80%)
- Rifampicina (10 - 30%)
- Cotrimossazolo (30 - 50% / 25 - 30%)
- Metronidazolo (43 - 100%)
- Pefloxacina (45 - 60%)
- Linezolid (70%)

N.B.: E' riportato il rapporto tra la concentrazione liquorale e quella sierica dei vari chemioterapici (a meningi infiammate)



Chemioterapici che diffondono nel LCR solo a meningi infiammate

- Penicillina G (2 - 6%)
- Ampicillina (8 - 13%)
- Fosfomicina
- Acilureidopenicilline (azlocillina, mezlocillina) (14-15%)
- Sulbactam (2 – 20%)
- Ticarcillina (9 – 39%)
- Cefuroxime (11 - 56%)
- Alcune cefalosporine di 3^a generazione (cefotaxime: 10-27%, ceftazidime: 20%, ceftizoxima: 22%, ceftriaxone: 16-32%)
- Piperacillina (15,7%)
- Clavulanato (8,4%)
- Aztreonam (3-52%)
- Ciprofloxacina (15-46%)
- Doxiciclina (26%)
- Imipenem (20–30%)
- Vancomicina (7-21%)
- Clindamicina (46%)
- Flucitosina (60-100%)
- Fluconazolo (50-90%)

N.B.: E' riportato il rapporto tra la concentrazione liquorale e quella sierica dei vari chemioterapici (a meningi infiammate)



Chemioterapici che diffondono in maniera insufficiente nel LCR

- **Aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, streptomina, ecc.) (< 20%)**
- **Cefalosporine (eccetto quelle dell'ultima generazione) < 5%**
- **Tetraciclina (eccetto doxiciclina) < 7%**
- **Eritromicina (5-20%) e nuovi macrolidi**
- **Carbenicillina (9,4%)**
- **Meticillina (3-12%)**
- **Itraconazolo (< 10%)**
- **Amfotericina B (2-3%)**

N.B.: E' riportato il rapporto tra la concentrazione liquorale e quella sierica dei vari chemioterapici (a meninge infiammate)



La terapia steroidea delle meningiti (1)

- Terapia a lungo discussa e controversa.
- Il desametasone blocca il rilascio di citochine infiammatorie, riduce la pressione intracranica, limita l'infiammazione meningea, riduce il grave danno cocleare che può essere indotto da endotossine batteriche.
- E' raccomandato l'uso routinario nei bambini dopo la 6^a settimana di vita mentre negli adulti l'indicazione è data dalla presenza di alterazioni dello stato mentale, dal coinvolgimento encefalico e/o dall'ipertensione endocranica o comunque da una malattia rapidamente progressiva.



La terapia steroidea delle meningiti (2)

- Il desametasone deve essere impiegato sempre nelle meningiti da *H. influenzae* (0,15 mg/Kg e.v. ogni 6 ore).
- Nell'adulto, con i limiti precedentemente indicati, dovrebbe essere utilizzato in particolare quando si sospetta una meningite da *H. influenzae*, da pneumococco o meningococco.
- Va evitata la somministrazione associata di desametasone con la vancomicina (particolarmente nella meningite da pneumococco).
- Il desametasone andrebbe somministrato 10-15 minuti prima della prima dose di antibiotico e proseguito per non più di 2-4 giorni.



Vaccinazione



VACCINARSI CONTRO LA MENINGITE

Vaccinarsi
è l'unico modo
per prevenire
la meningite

I possibili
EFFETTI COLLATERALI
sono gli stessi di altri vaccini:
gonfiore, rossore, dolore alla zona
interessata o, in rari casi,
reazioni allergiche.



ANTI
MENINGOCOCCO C

RACCOMANDATO
a partire da 1 anno
(solo pediatrico)

ANTI
MENINGOCOCCO
A, C, Y, W135

CONSIGLIATO come richiamo
se già vaccinato da
bambino,
RACCOMANDATO se è la
prima vaccinazione

BAMBINI 0-13

ADULTI OVER 19

RAGAZZI 13-18

ANTI
MENINGOCOCCO B

RACCOMANDATO a
partire dai 2 mesi

Il numero di dosi varia
in base all'età

ANTI
MENINGOCOCCO B

CONSIGLIATO come
richiamo se già vaccinato da
bambino,
RACCOMANDATO se è la
prima vaccinazione

ANTI
MENINGOCOCCO
A, C, Y, W135

FORTEMENTE CONSIGLIATO
perché quasi sicuramente non
sei stato vaccinato
da piccolo

ANTI
MENINGOCOCCO B

CONSIGLIATO anche se
colpisce raramente
gli adulti