

Meningiti e Meningoencefaliti

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

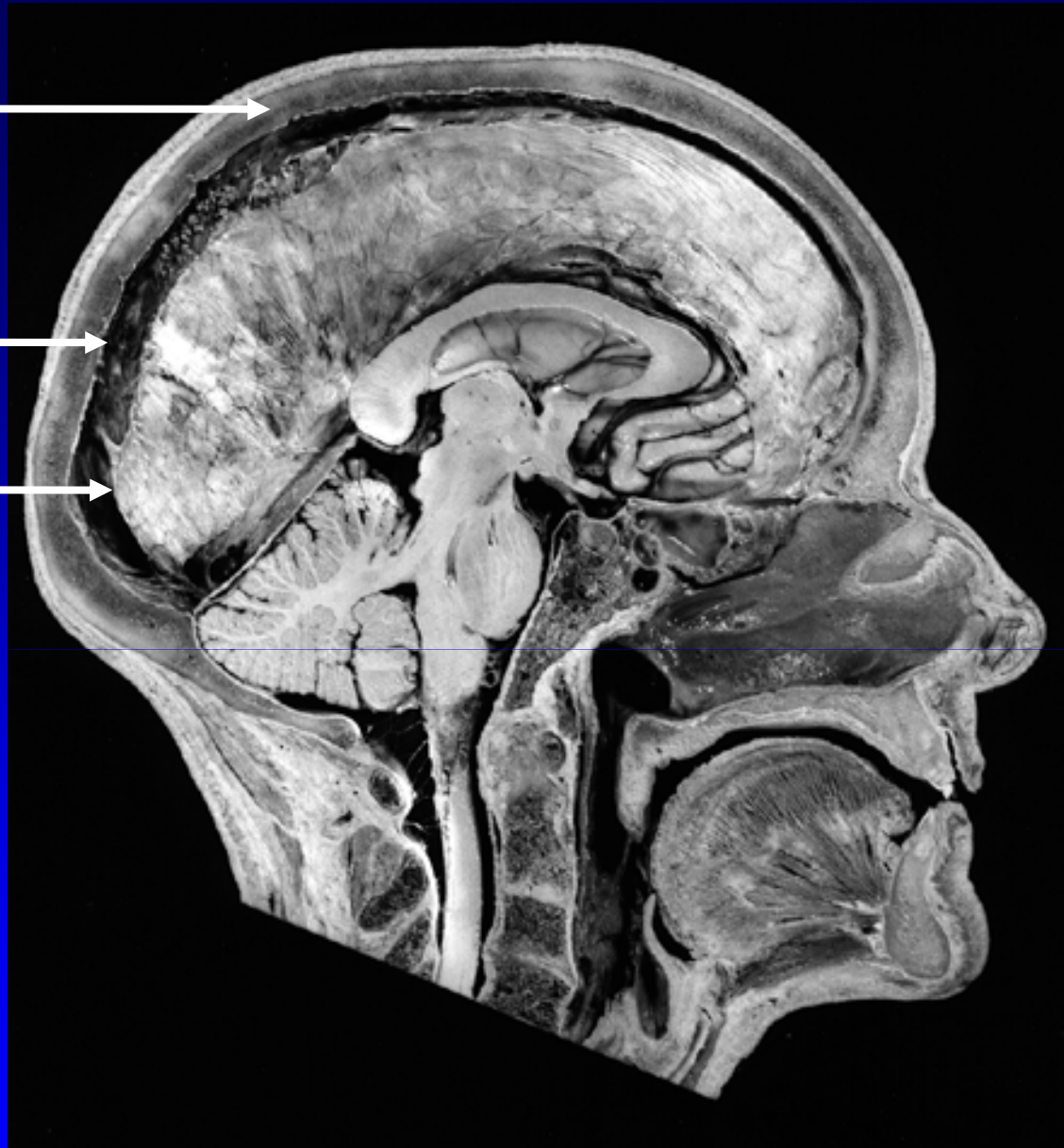
Si parla di **meningoencefaliti** quando anche la sostanza nervosa è interessata dal processo infiammatorio.



Dura madre →

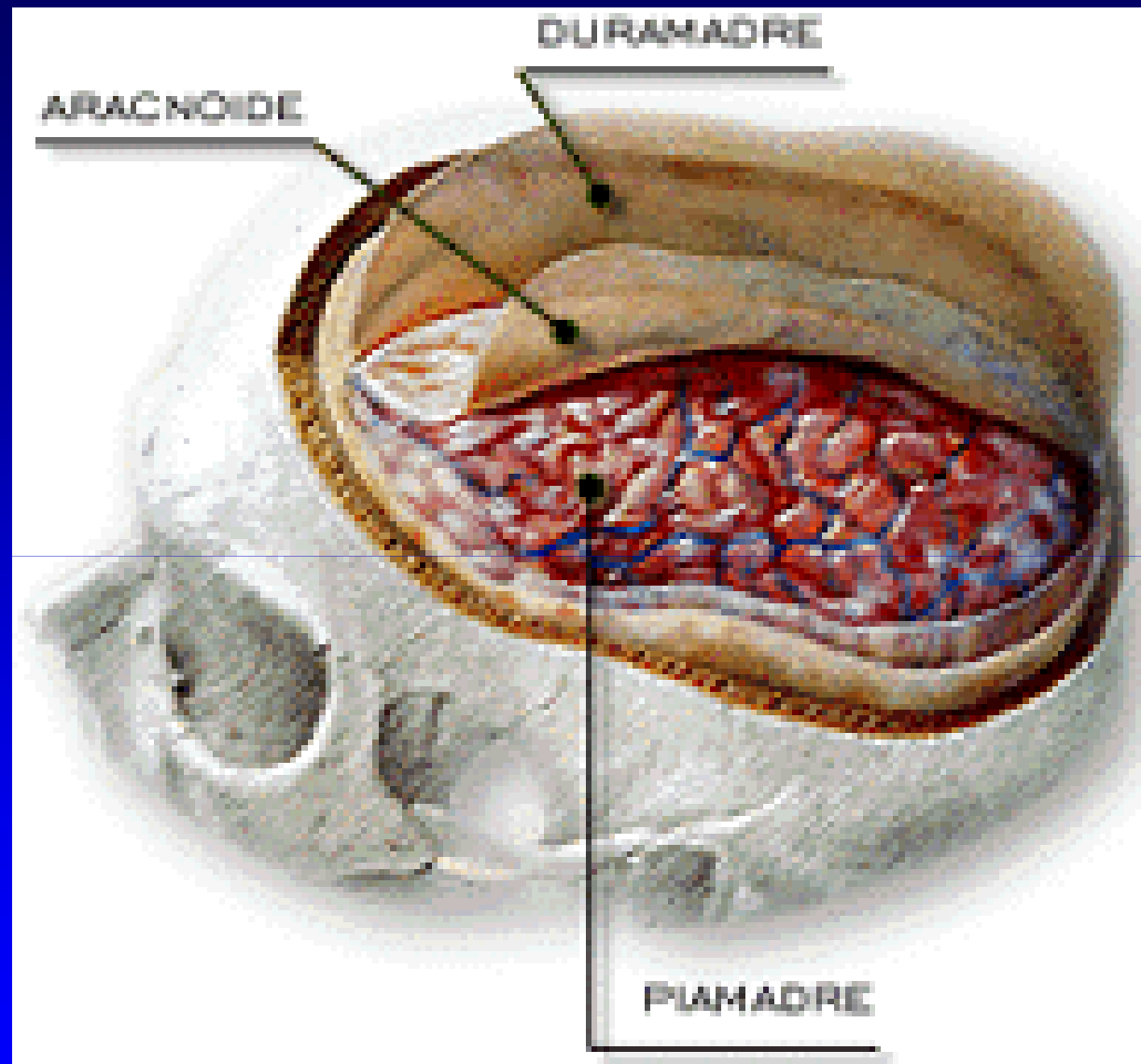
Aracnoide →

Pia madre →



Le meningi e lo spazio liquorale





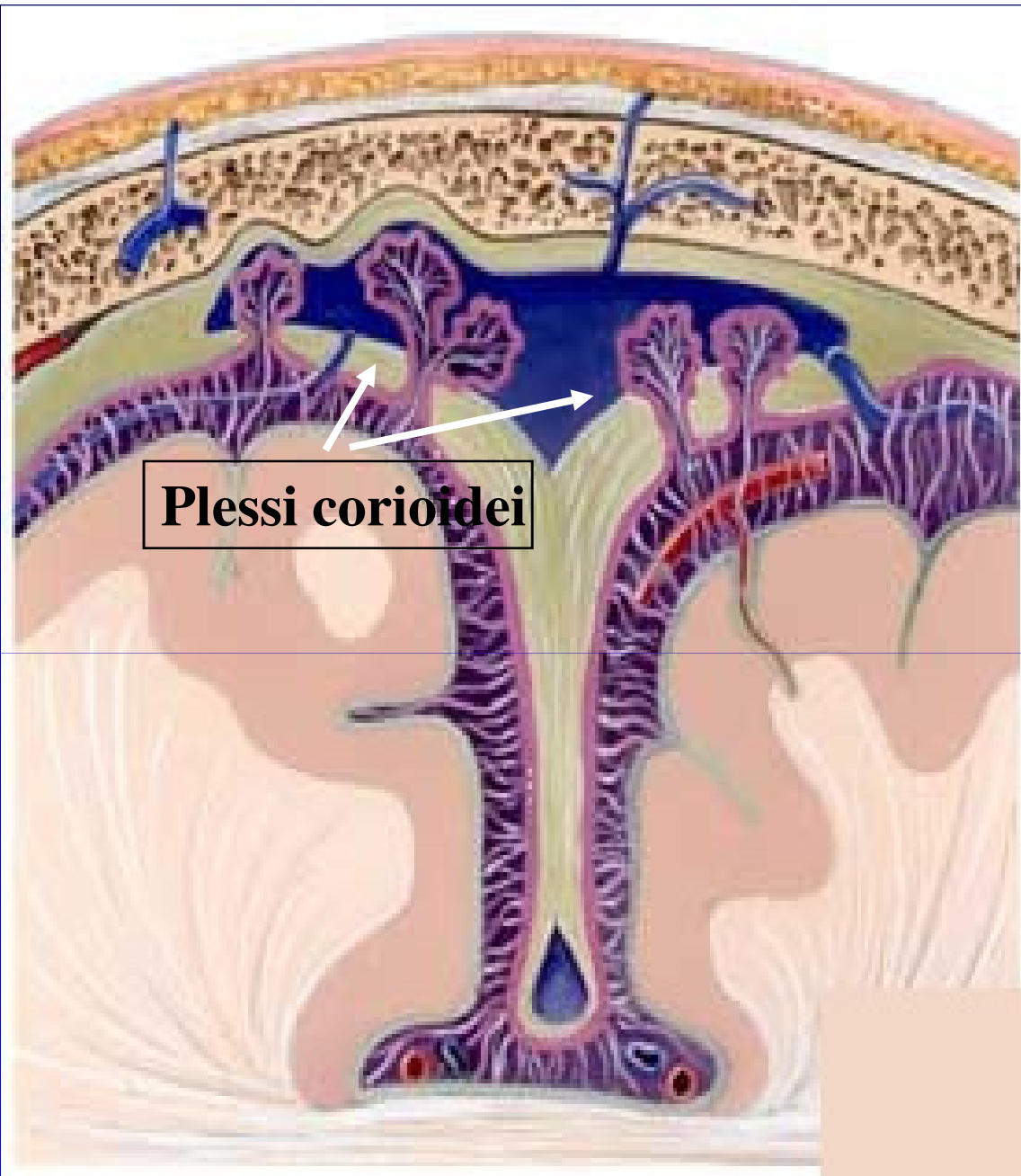
Patogenesi delle meningiti



Superamento del dispositivo morfofunzionale che protegge il LCR e il SNC

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





Plessi corioidei

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**



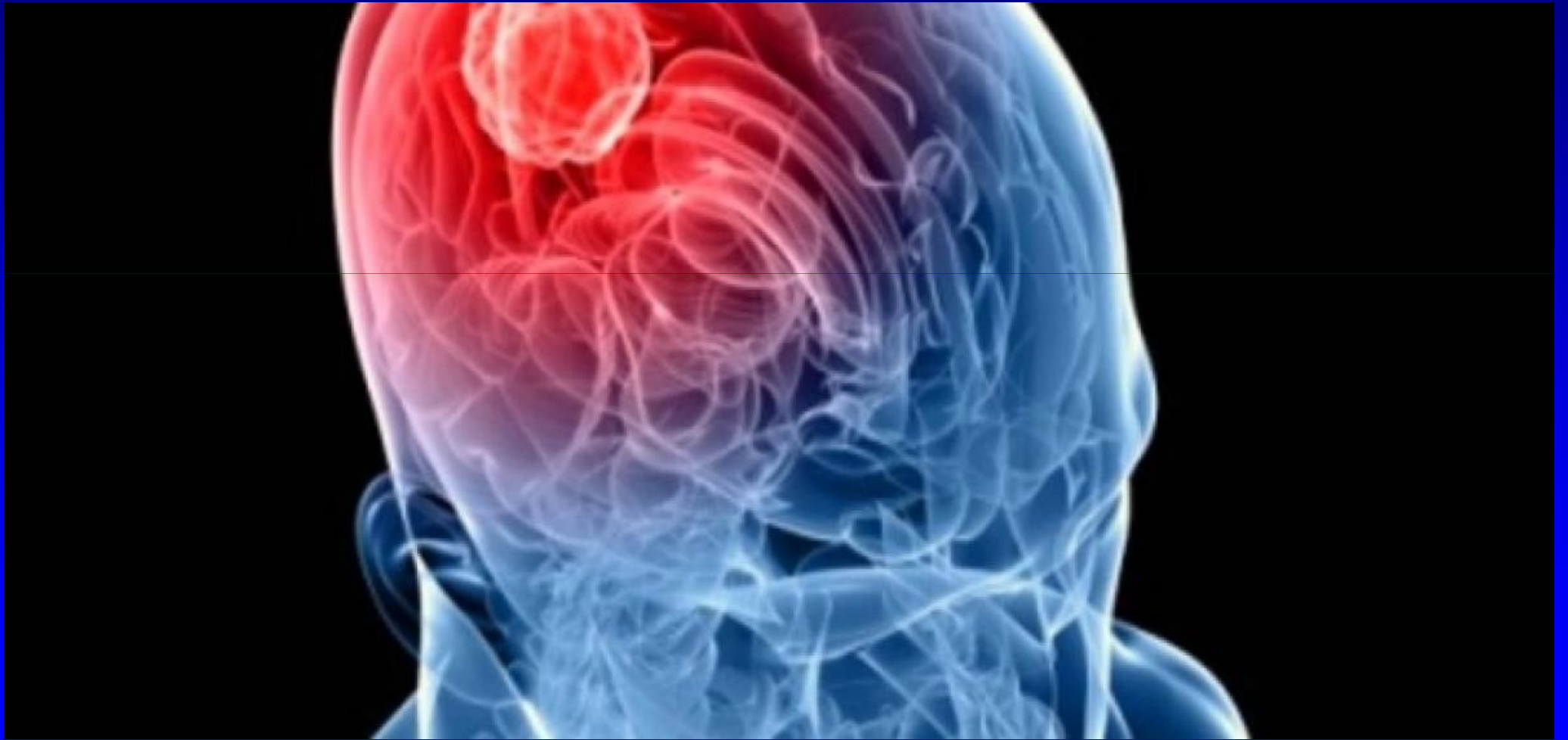
Sindrome meningea (1)

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



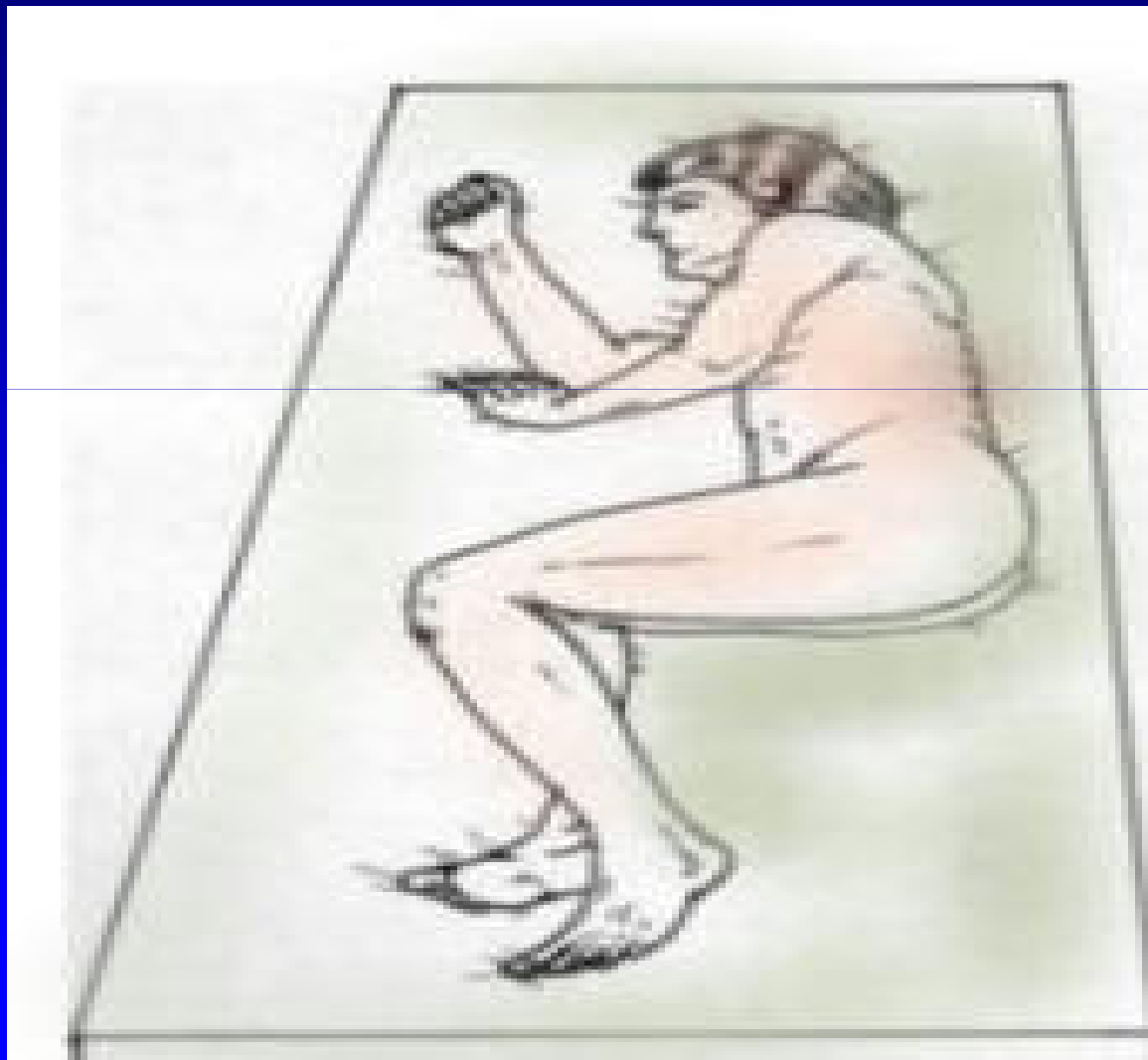
Sindrome meningea (2)

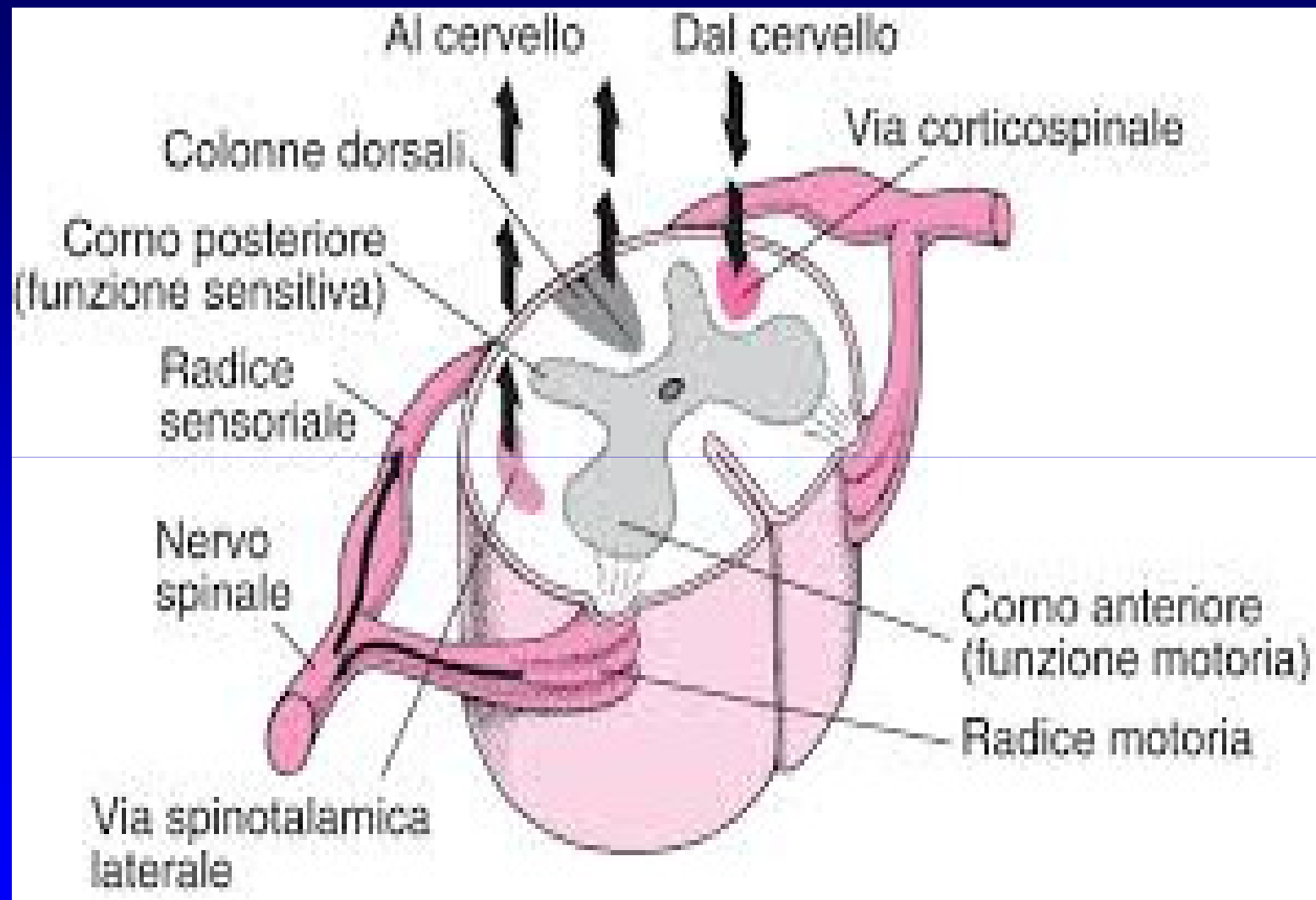
B) Segni di irritazione delle radici spinali

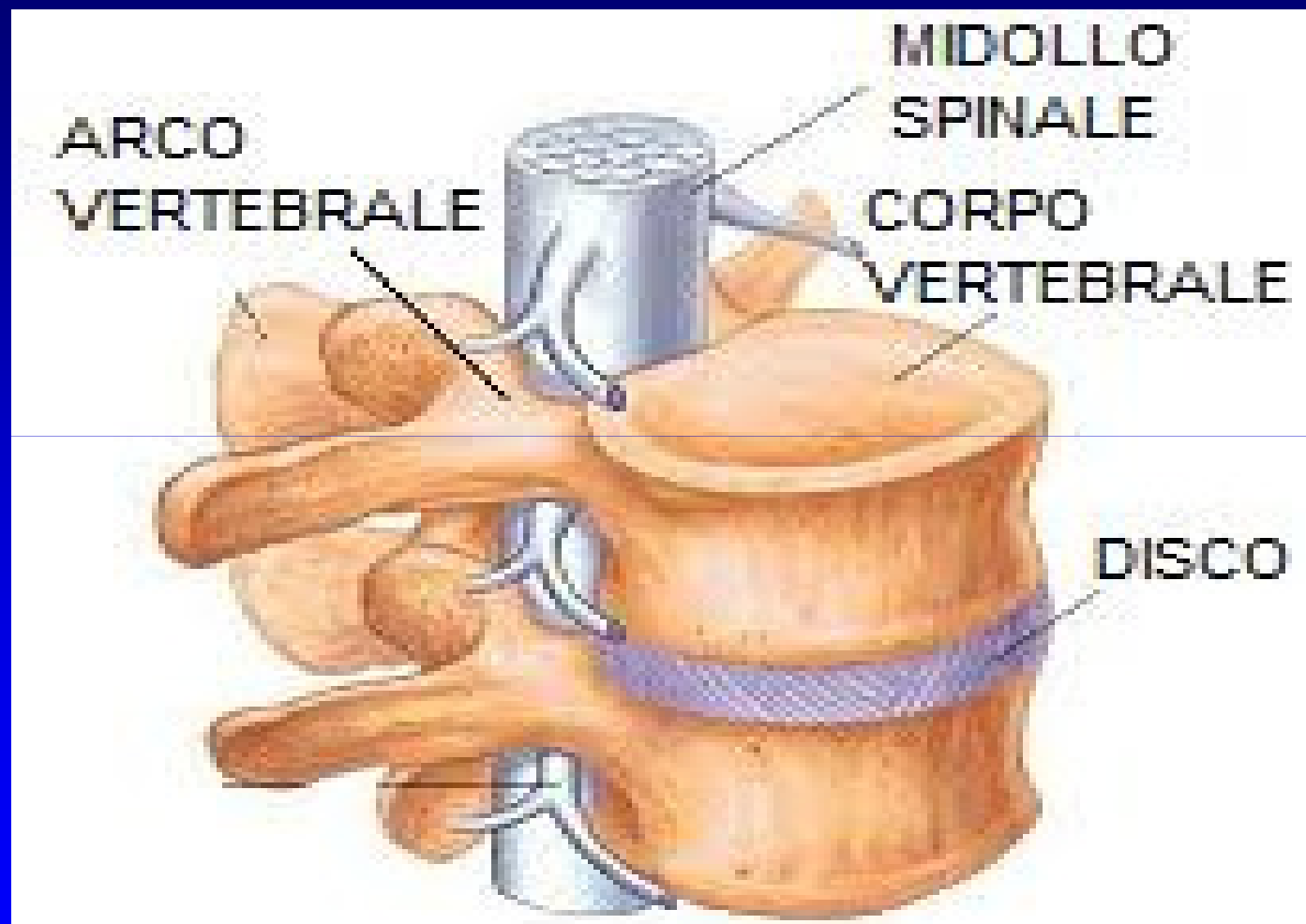
- rigidità della nuca e del rachide (fino all'opistotono)
- atteggiamento a cane di fucile
- ventre “a barca”
- riflessi tonico - antalgici (segni di Kernig, Brudzinski, Lasègue, Binda)



Decubito a cane di fucile



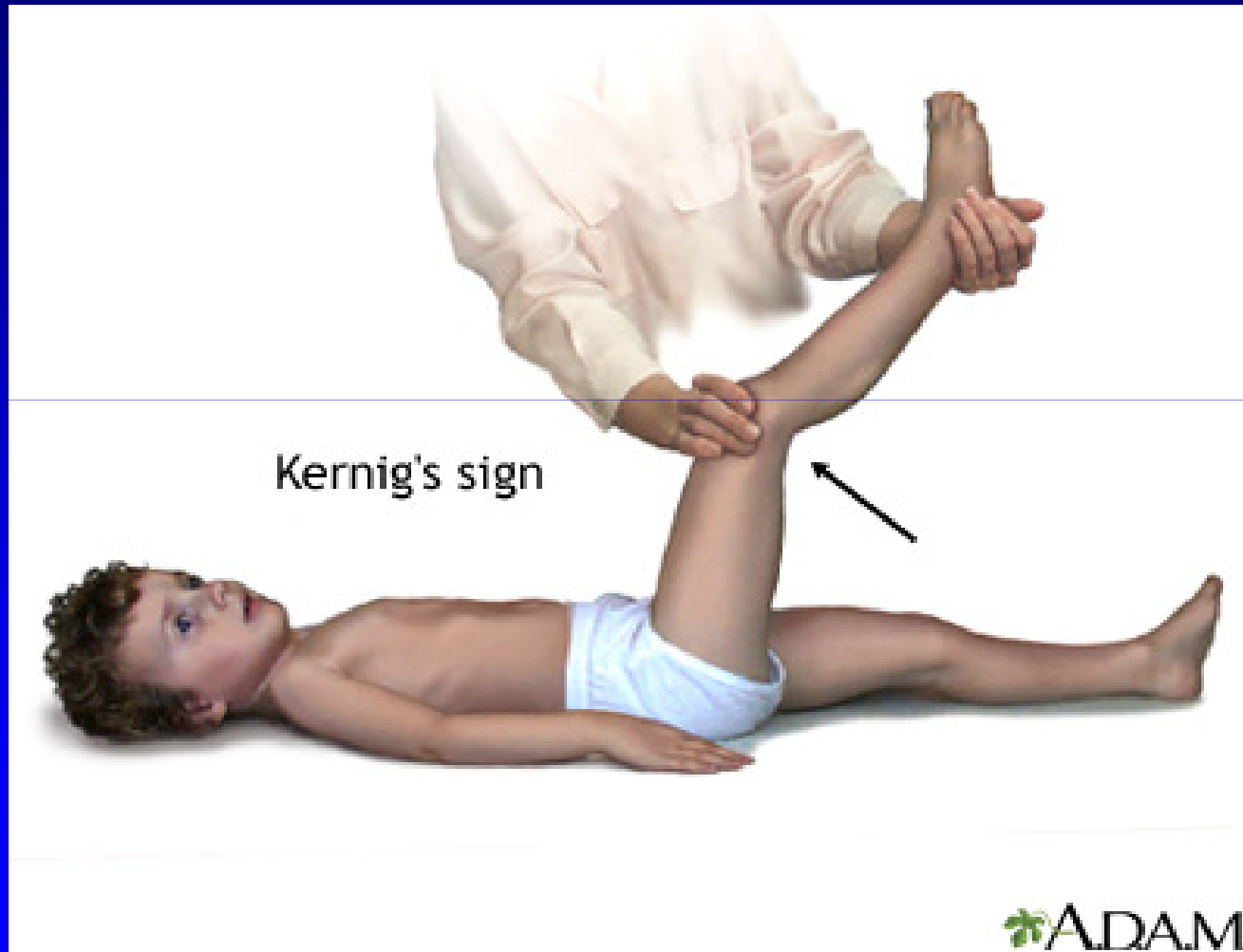




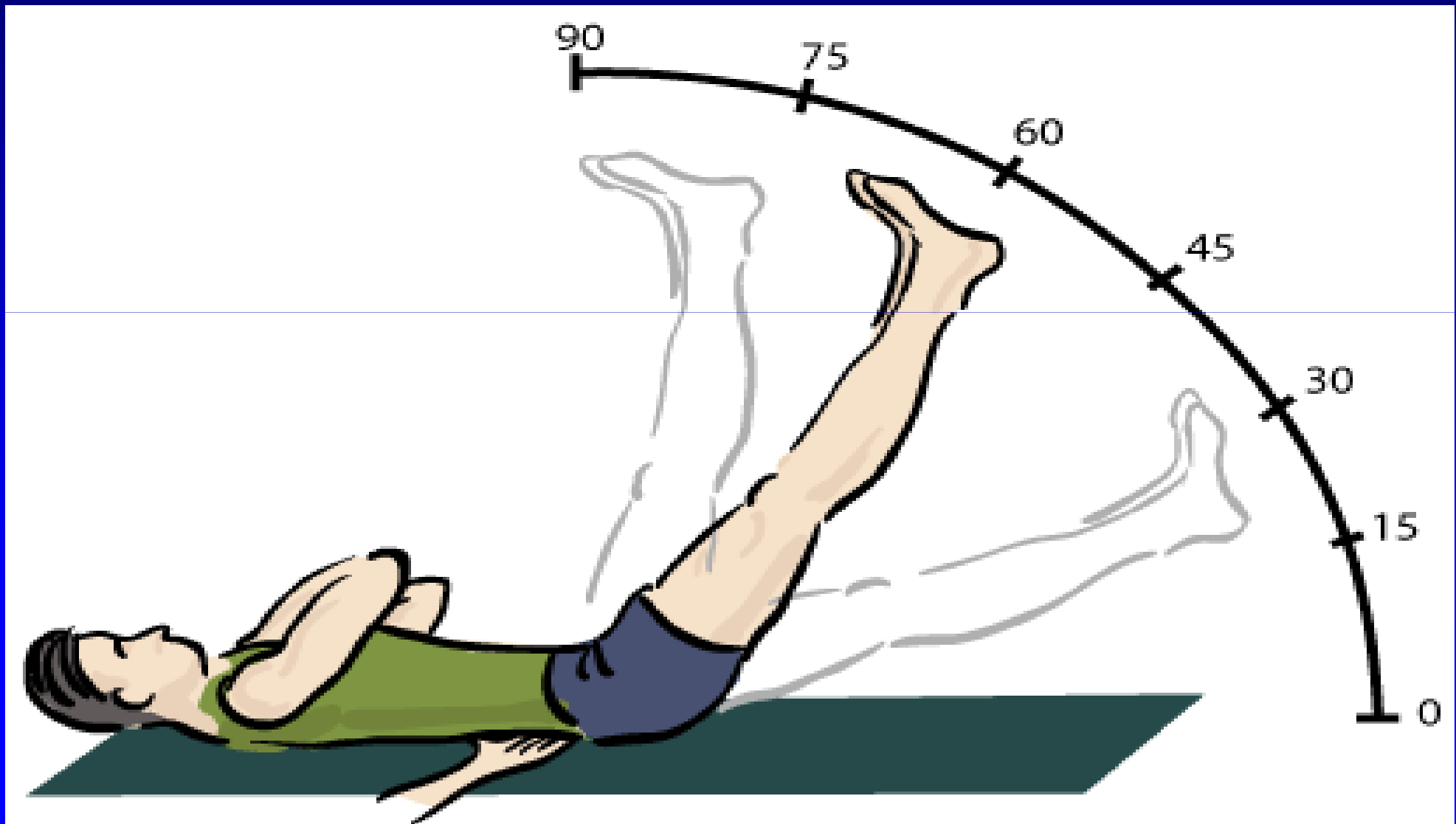


Brudzinski's sign





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.



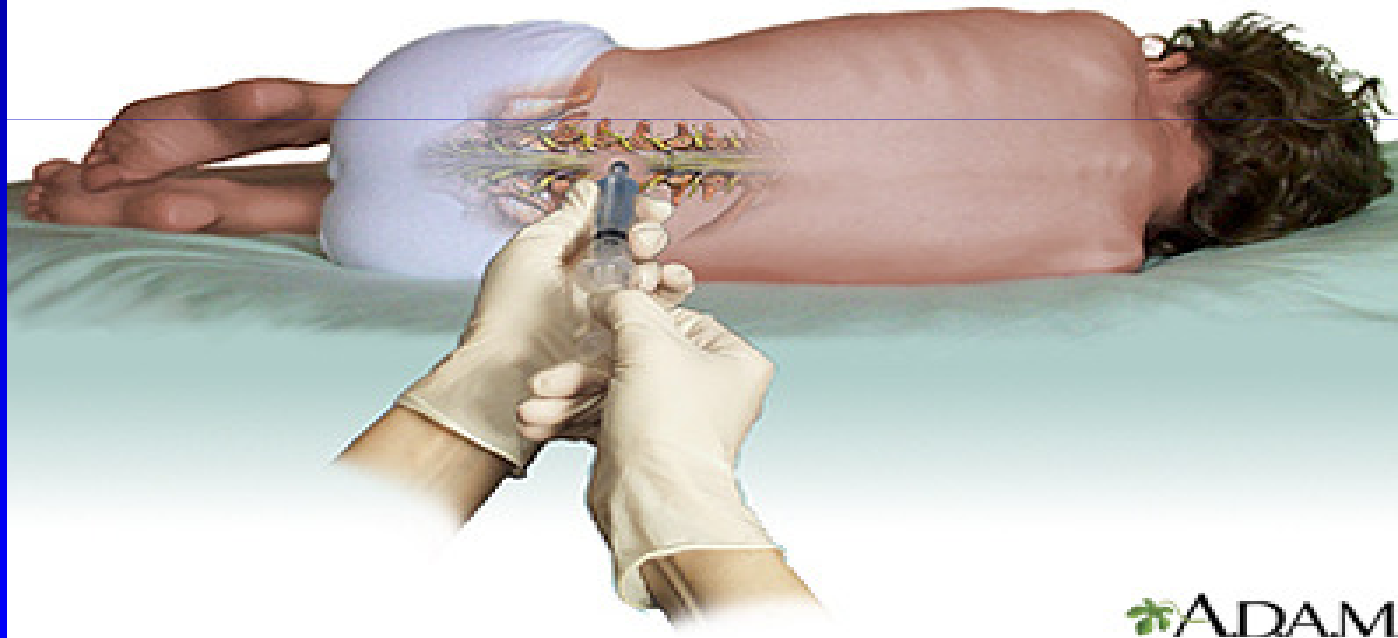
Sindrome meningea (5)

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

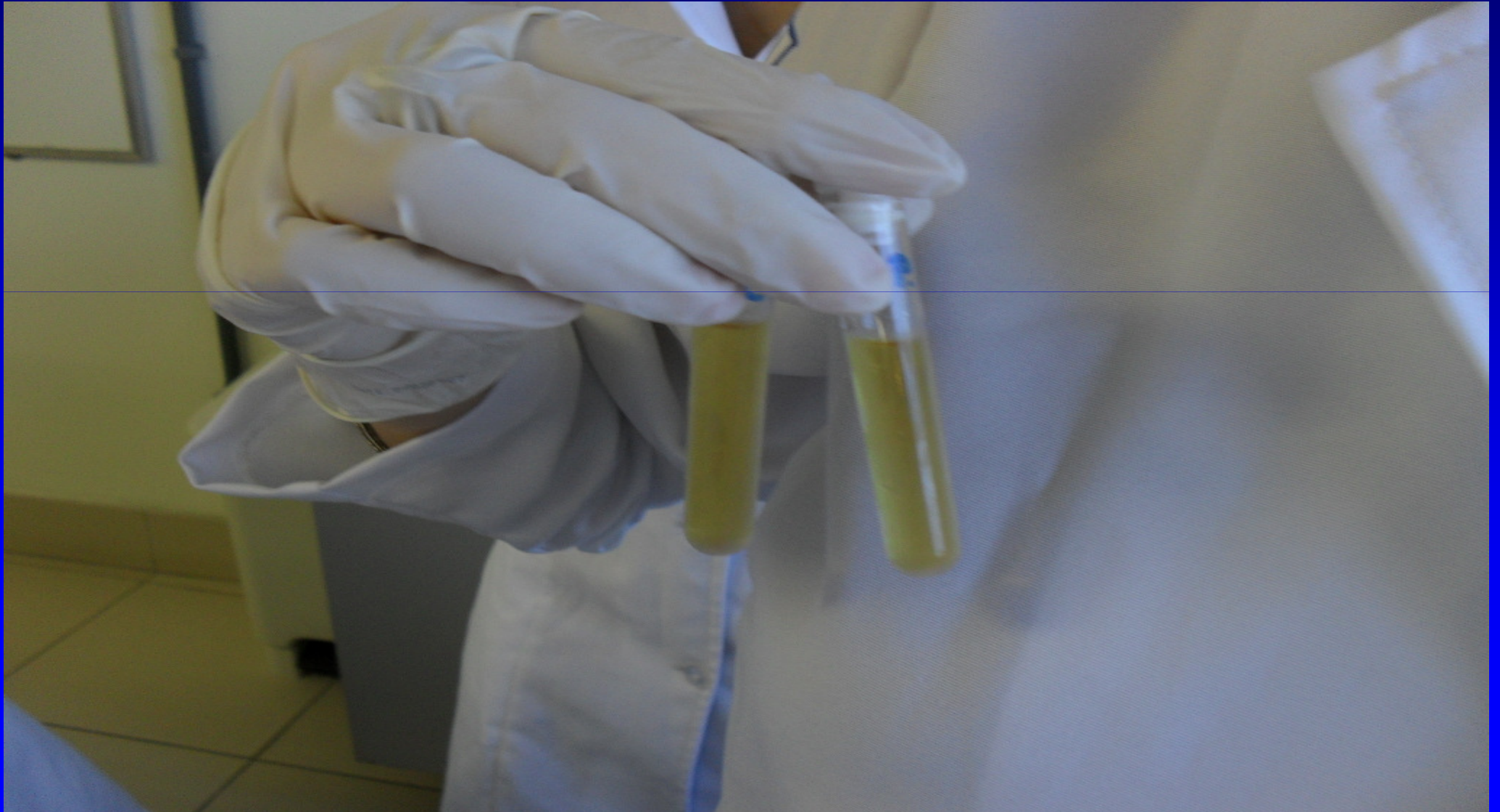
Clorurorrachia 700 - 750 mg/100 ml

Cellule 3 - 5 /mm³

* 60 - 70% dei valori glicemici individuali



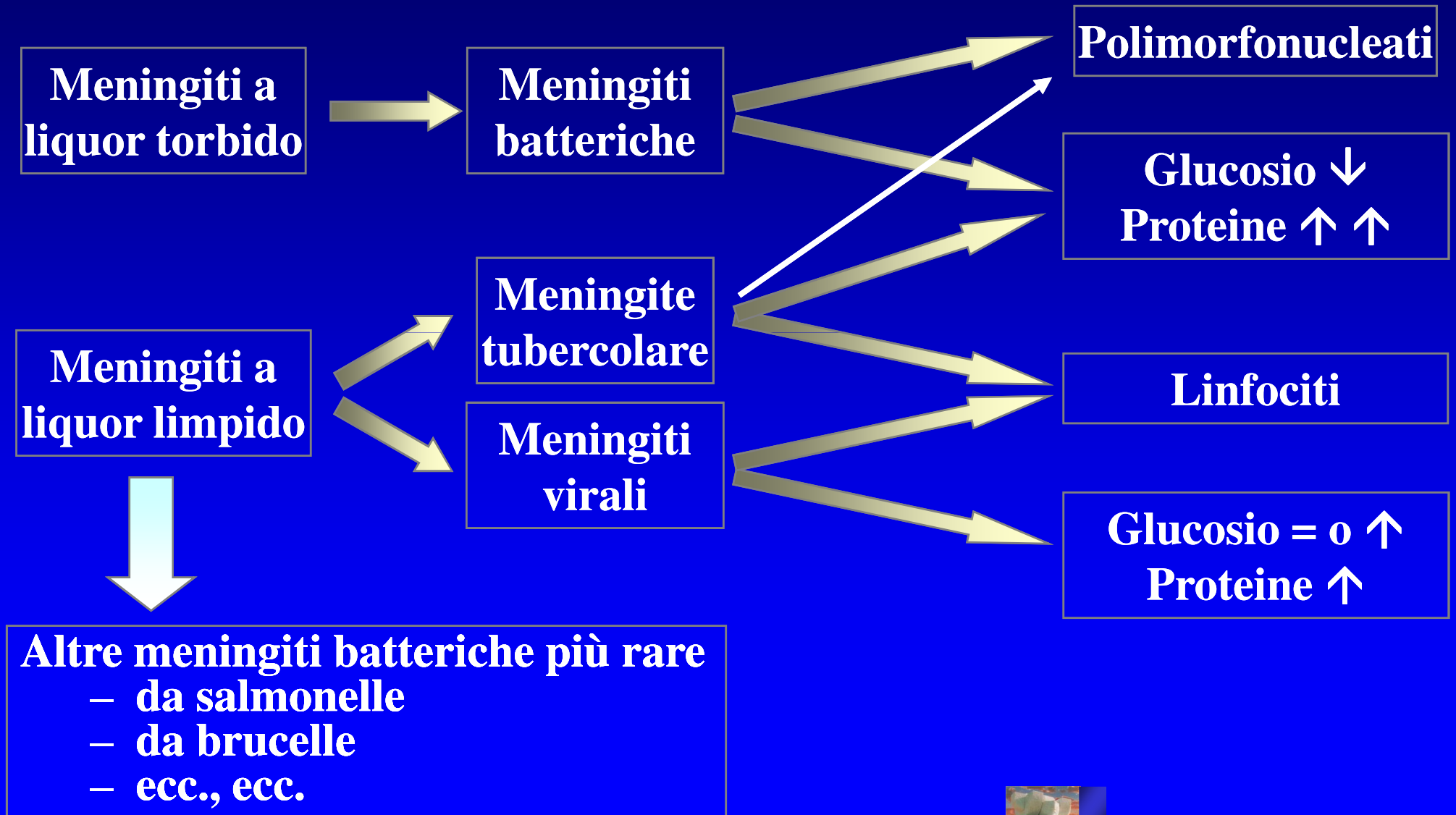
Liquor torbido



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.)



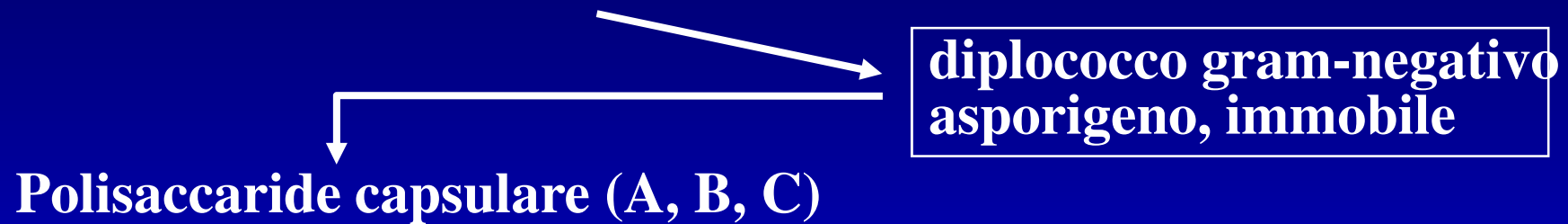
Indagini eziologiche (2)

- **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

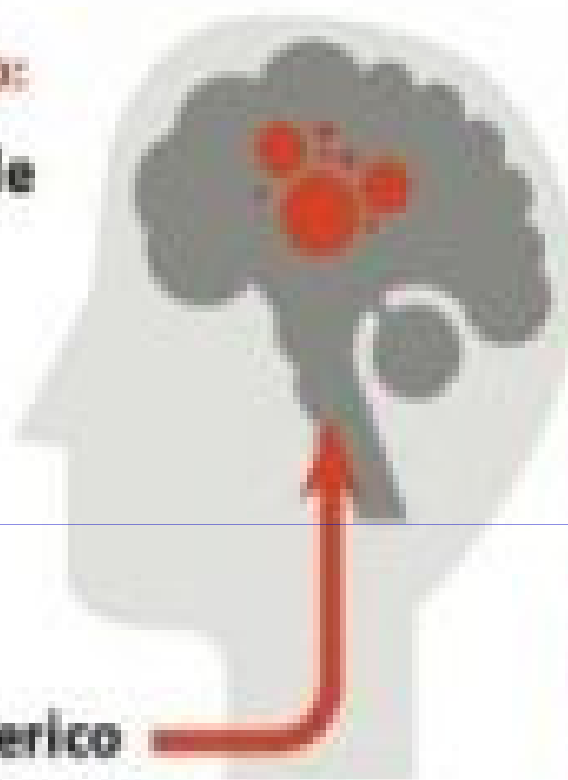
Sono attualmente noti 13 sierotipi di Meningococco ma solo 5 (A-B-C-Y-W135) sono rilevanti dal punto di vista clinico e capaci di provocare malattia ed epidemie

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

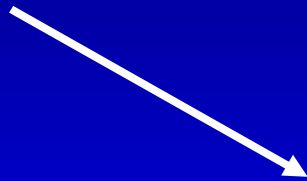
Il meningococco di tipo C è responsabile dei due casi che si sono verificati a Milano

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

Terapia antibiotica
"empirica"

Esame del liquor
indicativo di m. batterica

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