

**LA MENINGITE: TERAPIA E VACCINI TRA PRATICA E EVIDENZA
LA PRATICA CLINICA. IL PARERE DEL NEUROLOGO****Ignazio Renzo Causarano****S.C. Neurologia A.O. Ospedale Niguarda Milano**

Al neurologo che si trova di fronte ad un paziente con una sospetta meningite si pongono una serie di interrogativi: 1) Il quadro clinico è corrispondente al sospetto diagnostico? 2) E' sempre necessario sottoporre il paziente alla TC cranica? 3) Quando iniziare la terapia antibiotica? 4) Associare o no alla terapia antibiotica il cortisone? Questi interrogativi diventano più pressanti in quanto dai dati della letteratura sappiamo che la meningite batterica acuta è gravata da mortalità e morbilità elevata. Quindi la tempestività nella diagnosi e nel trattamento giocano un ruolo significativo circa la prognosi del paziente.

Ignazio Renzo Causarano

S.C. Neurologia A.O. Ospedale Niguarda

Piazza dell'Ospedale Maggiore 3 20154 Milano

e-mail: ignazio.renzo.causarano@ospedaleniguarda.it

Un quadro clinico spesso variabile

Se il paziente si presenta all'osservazione clinica con il quadro tipico della sindrome meningea rappresentato da febbre, cefalea, rigidità nucale e compromissione dello stato di coscienza il sospetto diagnostico di meningite è relativamente semplice. Ma la realtà ci dice che non sempre i sintomi sopra elencati sono tutti contemporaneamente presenti, infatti meno della metà dei casi presenta i segni e i sintomi caratteristici della irritazione meningea. Molto spesso la presentazione clinica è caratterizzata solo da due dei sintomi sopra riferiti. La meningite batterica acuta spesso ha una presentazione clinica alquanto variabile nelle diverse fasi di evoluzione. Il paziente può giungere all'osservazione clinica in una fase estremamente precoce in cui le manifestazioni iniziali sono alquanto aspecifiche presentandosi con febbre, nausea, vomito stato di sofferenza, talvolta diarrea. Altre volte possono prevalere i sintomi dell'aumentata pressione intracranica: fotofobia, cefalea, vomito, rachialgia, mialgia. Possono essere presenti i segni emorragici cutanei: petecchie, ecchimosi, lesioni necrotico emorragiche, oppure i segni tipici dello shock: pallore o cianosi, polso filiforme, marcata ipotensione. Altre volte il quadro di sofferenza cerebrale può essere predominante con la presenza di: convulsioni, paralisi dei nervi cranici, afasia, alterazioni della coscienza, trombosi dei seni durali.

Una volta superato lo scoglio del quadro clinico un altro dilemma si pone in modo pressante al neurologo di guardia. La TC prima della rachicentesi?

E' sempre necessario sottoporre il paziente alla TC dell'encefalo prima di eseguire la rachicentesi? E' ormai assodato che l'esame liquorale rappresenta l'esame diagnostico di prima linea. Sappiamo anche che la rachicentesi può associarsi a complicazioni: il più delle volte solo una modesta cefalea, ma nei pazienti con un processo espansivo intracranico la rachicentesi può precipitare un'ernia cerebrale. L'incidenza di tale evento non è nota. Variando dall'1,2% di morti in soggetti con papilledema, a un tasso superiore all'1% in un'altra casistica. Nel 6% delle meningiti in età pediatrica entro 8 giorni dalla procedura può svilupparsi un'ernia cerebrale. In uno studio clinico del 2001 che ha coinvolto 301 pazienti con meningite batterica il 78% è stato sottoposto a TC cranica, nel 24% dei casi la TC è risultata positiva per la presenza di una lesione cerebrale, di questi pazienti il 5% presentava una lesione occu-

pante spazio. I segni clinici che erano associati ad anomalie della TC erano: un'età > a 60 anni, una storia di pregressa malattia del SNC, uno stato di immunodeficienza (HIV, AIDS, terapia immunosoppressiva cronica o pregresso trapianto d'organo), una crisi comiziale esordita entro una settimana dall'esordio della meningite e la presenza di alcuni deficit neurologici. Nessuna di queste condizioni era presente in 96 su 235 pazienti che furono sottoposti a TC al momento dell'esordio della meningite. La TC era normale in 93 pazienti con un valore predittivo negativo del 97%. Dei tre pazienti rimanenti solo 1 aveva un piccolo processo espansivo, e tutti e tre furono sottoposti a rachicentesi senza evidenza di ernie cerebrali. Queste osservazioni necessitano di essere validate in differenti popolazioni di pazienti con meningite, ma si può dire che la presenza dei segni clinici sopra menzionati all'esordio della meningite rappresenta un'indicazione attendibile alla necessità di eseguire la TC prima della rachicentesi.

Quando iniziare la terapia antibiotica?

Spesse volte però l'esecuzione della TC comporta un ritardo nell'esecuzione della rachicentesi e quindi nell'inquadramento diagnostico della sindrome meningea e di conseguenza nell'introduzione della terapia antibiotica. Il ritardo nell'inizio della terapia introduce il potenziale per un aumento di morbilità e mortalità. Il ritardo nella sterilizzazione del liquor, inoltre è un fattore di rischio per successive sequele neurologiche (Infection Diseases Society of America). Una metanalisi svolta su 22 studi che hanno coinvolto oltre 4.000 pazienti con meningite batterica in età pediatrica ha evidenziato che un ritardo ingiustificato nell'introduzione della terapia antibiotica ha aumentato esponenzialmente il rischio di sequele permanenti. In uno studio retrospettivo in Gran Bretagna che ha analizzato 305 pazienti ospedalizzati con diagnosi di meningite batterica 53 (17.4%) avevano ricevuto una terapia antibiotica già in pronto soccorso prima del ricovero in reparto, di questi solo 1 era deceduto (1.9%) rispetto ai 30 decessi (12%) avvenuti nei restanti 252 che non avevano iniziato una terapia antibiotica precoce. Queste evidenze hanno portato la British Infection Working Party a raccomandare l'utilizzo di una precoce e adeguata terapia antibiotica parenterale in tutti quei casi in cui si sospetta nell'adulto una sindrome meningea. Dello stesso parere il The Research Committee of the British Society for the Study of Infection, il quale raccomanda di somministrare la terapia antibiotica prima che le condizioni cliniche del paziente raggiungano un alto livello di severità e di conseguenza una maggiore probabilità di sviluppare complicanze o di andare incontro a una prognosi infausta. Due studi clinici hanno evidenziato una significativa riduzione delle sequele se la terapia antibiotica veniva somministrata precocemente e in pazienti che presentavano un punteggio > 10 alla Glasgow Coma Scale. La meningite pneumococcica è associata a un alto tasso di mortalità e di morbilità negli adulti, le cause neurologiche sono la principale causa di morte nei pazienti più giovani, mentre le complicanze sistemiche sembrano prevalere tra la popolazione più anziana. Questo dato rappresenta un'ulteriore indicazione all'impiego precoce della terapia antibiotica, considerando inoltre che, fatta eccezione per la presenza di una grave leucopenia, un punteggio < 10 alla GCS e la presenza di immunodeficienza, non esistono fattori altri fattori prognostici negativi forti, per cui l'indicazione all'uso precoce degli antibiotici può essere estesa a tutte le

fasce di età.

Steroidi s, steroidi no?

Il trattamento con Desametasone, 10 mg ev (e in seguito 10 mg ev ogni 6 ore per 4 giorni) prima o con la prima dose di antibiotico, ha ridotto la mortalità dal 15 al 7% per tutti i pazienti con meningite batterica acuta, e per quelli con meningite da pneumococco dal 34 al 14%. Questi risultati furono resi noti in uno studio pubblicato sul NEJM del 2002. Successivamente la Infectious Diseases Society of America sulla base della evidenza disponibile sull'uso di Desametasone negli adulti, raccomanda l'impiego, 10 o 20 minuti prima, o almeno concomitante alla prima dose di antibiotici negli adulti con meningite batterica pneumococcica sospettata o provata a cui fa seguito una somministrazione di 0.15 mg/Kg ogni 6 ore per 2-4 giorni. Rimangono comunque delle aree controverse circa l'uso del cortisone nella meningite batterica acuta: l'età del paziente, il luogo dove iniziare la terapia, la diagnosi (certa o solo sospetta?) l'agente etiologico coinvolto (solo in caso di infezione da *Haemophilus* e pneumococco?), lo stato clinico del paziente, il quadro neurologico, la durata del trattamento, gli effetti collaterali, la riduzione dell'efficacia della terapia antibiotica. Da quanto illustrato si può consigliare il neurologo che si trova di fronte a una sospetta meningite di valutare accuratamente il quadro clinico, di iniziare subito la terapia antibiotica associata al cortisone, di eseguire una TC encefalo (prioritaria qualora vi siano i dati clinici sospetti per un processo occupante spazio intracerebrale) e di procedere con l'esame liquorale. Tutto ciò nell'intento di poter fornire al paziente le migliori possibilità per una prognosi favorevole non solo nei termini di sopravvivenza ma anche di disabilità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Tunkel A.R., Hartman B.J., Sheldon L. et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis Clinical Infectious Diseases 2004;39:1267-1284
- 2) Horwitz SJ, Boxerbaum B, O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. Ann Neurol 1980; 7:5248
- 3) Radetsky M.:Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis:an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:694-8.
- 4) The Research Committee of the British Society for the Study of Infection. Bacterial meningitis: causes for concern. J Infect 1995; 30:89-94
- 5) Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. J Emerg Med 2001; 21:387-92.
- 6) CH, Huang CR, Chang WN, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104:352-8.

- 7) Weisfelt M., van de Beek D., Spanjaard L., et al. Clinical features, complication and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. The Lancet Neurology Vol 5 February 2006
- 8) De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002; 347: 1549-56.
- 9) Abhijit C. Areas of controversy regarding the adjunctive use of dexamethasone in acute bacterial meningitis Lancet Neurol 2004; 3: 54-62