

Effetto del trattamento antibiotico, prima dell'esecuzione della puntura lombare, sulle caratteristiche del liquor in bambini con meningite batterica

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La somministrazione di antibiotici a bambini prima della puntura lombare potrebbe aumentare il numero delle colture batteriche negative del liquido cerebrospinale.

Alcune pubblicazioni suggeriscono che il trattamento antibiotico non modifichi o abbia una lieve influenza sul profilo dei globuli bianchi nel liquor di pazienti con meningite batterica. Un'altra pubblicazione ha dimostrato una riduzione del livello della proteino-rachia dopo trattamento antibiotico. Questi studi sono stati eseguiti prima dell'introduzione dei vaccini contro *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b che hanno modificato gli aspetti epidemiologici delle meningiti batteriche.

Le regole per la conferma del sospetto clinico di meningite batterica si basano, come si sa, sui parametri clinici e di laboratorio. Per imparare a conoscere meglio i rapporti fra pre-trattamento antibiotico e parametri del liquido cefalo-rachidiano (LCR) nell'era delle vaccinazioni contro *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b, sono stati studiati numerosi casi di meningite batterica presso 20 centri pediatrici degli Stati Uniti (Nigrovic LE, Malley R, Mcias CG et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 2008;122:726-30).

Sono inclusi nello studio tutti i bambini di età compresa tra ≥ 29 giorni e ≤ 18 anni, che si sono presentati al Dipartimento di Emergenza dei 20 Centri partecipanti allo studio, fra il gennaio 2001 e il luglio 2004.

E' stato indicato come affetto da meningite batterica il bambino:

- avente coltura di LCS positiva per un patogeno batterico noto per essere causa di meningite;
- avente pleiocitosi liquorale (conta dei globuli bianchi nel liquor ≥ 10 cellule/ μ l) con emocoltura positiva e/o prova all'agglutinazione al latex sul liquor positiva.

I pazienti con ricerca positiva dei batteri nel liquor, ma con emocoltura e coltura dal liquor negative, sono stati considerati come affetti da probabile meningite batterica.

E' stato inoltre considerato come paziente pretrattato con antibiotici il bambino con meningite batterica o con probabile meningite batterica che aveva ricevuto un trattamento antibiotico entro 72 ore prima dell'esecuzione della puntura lombare. E' stata inoltre considerata la durata del pretrattamento, il tempo fra la somministrazione iniziale dell'antibiotico e la rachicentesi.

RISULTATI

Sono stati identificati 245 casi di meningite batterica. Di questi 14 (5,7%) avevano una probabile meningite batterica sulla base solo dei risultati della ricerca diretta dei batteri nel liquor (colorazione Gram): essi sono stati calcolati insieme agli altri bambini con meningite batterica.

Dei 245 bambini, 159 (65%) non erano stati pretrattati con antibiotici e 85 (35%) avevano ricevuto antibiotici: per 1 mancavano dati riguardanti il pretrattamento con antibiotici. Dei 14 bambini con probabile meningite batterica, 9 erano stati trattati con antibiotici, prima dell'esecuzione della puntura lombare. I bambini che erano stati pretrattati erano di età leggermente superiore a quelli non pretrattati, anche se questo dato non ha raggiunto una significatività statistica ($P = 0,09$).

Degli 85 pazienti che avevano ricevuto antibiotici, 20 (24%) avevano ricevuto solo antibiotici per bocca, 59 (69%) soltanto per via parenterale e 6 (7%) sia per bocca che per via parenterale. La durata del pretrattamento variò a seconda della via di somministrazione (solo per bocca per 24 ore; solo per via parenterale da 1 a 24 ore). Dei 25 pazienti che erano stati trattati entro le 4 ore, 24 (96%) avevano ricevuto ceftriazone.

Per primi vengono esaminati i bambini che erano stati pretrattati con antibiotici per osservare le ripercussioni sulla ricerca diretta dei batteri nel LCS e sulla positività delle colture (Tabella 1).

La percentuale delle ricerche positive di batteri nel liquor, al microscopio, non variò a seconda del pretrattamento antibiotico.

La positività dell'emocoltura e la positività delle colture dal liquido cerebro-spinale risentirono in senso negativo dell'uso degli antibiotici, le seconde in modo statisticamente significativo

Tabella 1. Frequenza della positività della ricerca diretta dei batteri, dell'emocoltura e della coltura liquorale in pazienti con meningite batterica, a seconda del pretrattamento con antibiotici

	n/N% Non antibiotici Antibiotici		P
Ricerca diretta dei batteri positiva	95/150 (63)	46/74 (62)	0,86
Emocoltura positiva	123/187 (66)	16/33 (48)	0,05
Coltura LCR positiva	136/154 (88)	53/76 (70)	0,001

E' stato poi esaminato l'effetto del pretrattamento antibiotico sul profilo LCR.

La durata del trattamento non è risultata associata al numero assoluto dei globuli bianchi e nei neutrofili liquorali. Tuttavia è stata notata un'associazione fra durata del pretrattamento antibiotico e livelli di glucosio e di proteine nel LCS, nel

senso di un aumento della glicorachia e di un abbassamento della proteinorachia (Tabella 2).

Quando è stata studiata la relazione fra la durata del pretrattamento antibiotico e l'effetto sul profilo del LCS, l'effetto è risultato maggiormente evidente quando erano passate più di 4 ore e ancor di più quando erano passate 12 ore.

Tabella 2. Analisi delle differenze nei parametri liquorali, a seconda della durata del trattamento antibiotico

Parametro liquorale	Nessun pretrattamento	Pretrat. per < 4 ore	Pretrat. per ≥ 4 ore	Pretrat. per ≥ 12 ore	Pretrat. per ≥ 24 ore
Conta media dei globuli bianchi	1020 (190-3480)	547 (146-1695)	1275 (216-5594)	1081 (215-4029)	1012 (215-2666)
Conta media dei neutrofili	787 (127-2780)	458 (62-1606)	968 (96-4613)	770 (76-3625)	627 (76-1744)
Glicorachia media mg/dL	29 (10-53)	31 (11-53)	45 (17-59)	49 (42-63)	50 (32-68)
Proteinorachia media mg/dL	174 (84-278)	175 (107-302)	145 (73-247)	121 (73-206)	115 (70-195)
Coltura LCS positiva	146 (84)	18 (72)	26 (55)	19 (58)	17 (59)

DISCUSSIONE

Si è osservato che il pretrattamento antibiotico non modifica significativamente né il numero dei globuli bianchi né il numero dei neutrofili, mentre si associa a più elevati livelli di glicorachia, a più bassi livelli di proteinorachia e più basse percentuali di positività delle colture dal LCS. Questi effetti sui parametri liquorali furono evidenti ≥ 4 ore dopo il pretrattamento o meglio ≥ 12 ore dopo.

Gli Autori hanno dimostrato che il pretrattamento antibiotico dei bambini con meningite batterica modifica i parametri del LCS, determinando un aumento dei livelli di glucosio, una diminuzione dei livelli di proteinorachia, che divengono evidenti dopo molte ore di pretrattamento, insieme a una diminuzione della positività delle colture liquorali.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Nella corrente pratica clinica, l'influenza del trattamento antibiotico prima dell'esecuzione della puntura lombare risulta essere evidente, soprattutto per quanto riguarda la negativizzazione delle colture dal liquor.

Tuttavia, nonostante ciò, l'uso degli antibiotici trova un suo preciso razionale, specialmente in due circostanze:

- Quando in presenza di un quadro infettivo presumibilmente severo, non sono ancora presenti i segni e i sintomi dell'interessamento meningeale, che costituiscono una precisa indicazione al ricovero in ospedale
- Quando, di fronte a un evidente sospetto di meningite batterica, si consideri che il tempo necessario per condurre il paziente in ospedale superi largamente il periodo di un'ora.

D'altra parte la pubblicazione è carente per quanto riguarda la diagnosi sul liquor di meningite batterica: questa carenza appare legata al periodo durante il quale sono stati raccolti i dati, cioè dal gennaio 2001 al luglio 2004. Negli ultimi anni è risultato evidente infatti che per la diagnosi eziologica il ricorso alla coltura dal liquor presenta numerose carenze: la

moltiplicazione batterica, che corrisponde alla positività della coltura, richiede la presenza di microrganismi vivi, capaci di moltiplicarsi, per cui, come è stato visto nei soggetti che hanno ricevuto un pretrattamento antibiotico, la percentuale di colture negative aumenta, nonostante che siano positivi tutti i parametri dell'interessamento batterico del LCS.

Oggi sappiamo che l'impiego della reazione polimerasica a catena (PCR) permette di raggiungere il riconoscimento eziologico, anche quando nel campione tutti i microrganismi siano morti: basta la presenza del loro DNA per assicurare la possibilità del loro riconoscimento in tempi, assolutamente più brevi di quelli necessari con la coltura. Gli studi di Azzari e Resti della Clinica Pediatrica di Firenze hanno chiaramente dimostrato i vantaggi della PCR per la diagnosi eziologica rapida della meningite batterica. Con questa tecnica quel 20-30% di meningiti purulente con coltura negativa che risultano presenti in ogni studio epidemiologico viene a essere ridotto o meglio completamente annullato. Quando questa nuova tecnica sarà estesa in tutti i casi, finalmente saremo in grado di sapere quale sia effettivamente il numero delle meningiti e della batteriemie da meningococco, da pneumococco e da Haemophilus influenzae. Saremo allora anche in grado di diagnosticare in tempi brevi, i sierogruppi, i tipi, i sottotipi e i sotto-sottotipi dei vari agenti batterici della meningite.

Le modificazioni, introdotte da Azzari e Resti, alla tecnica classica della PCR, sono state validate e sono state oggetto di brevetto, i cui vantaggi economici sono stati devoluti all'Ospedale Meyer di Firenze.