

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Giugno 2001

numero 6

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Malattia meningococcica

La recente disponibilità di un vaccino coniugato contro il meningococco, che ha già dimostrato la sua efficacia nell'epidemia da meningococco gruppo C, manifestatasi di recente nel Regno Unito, ha richiamato l'attenzione sulla malattia meningococcica. Una recente rivista sull'argomento è comparsa sul New England Journal of Medicine (2001, 344:1378-88), scritta da NE Rosenstein e collaboratori.

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA MENINGOCOCCICA

I sierogruppi A, B e C sono responsabili del maggior numero dei casi di malattia meningococcica nel mondo. I sierogruppi B e C sono più diffusi in Europa e nelle Americhe e i sierogruppi A e C sono più diffusi in Asia e in Africa. Israele e Svezia sono i soli due Paesi che hanno riportato un aumento di malattie da sierogruppo Y. La malattia meningococcica (MM) da sierogruppo B ha raggiunto il 68% dei casi riportati in Europa fra il 1993 e il 1996 e che ha causato epidemie nei Paesi sviluppati fra 5 e 50 casi/100.000 abitanti.

In assenza di un vaccino efficace contro il sierogruppo B, un'epidemia da questo agente determina una maggior morbilità e letalità.

In Africa nelle regioni comprese fra l'Etiopia e il Senegal si verificano epidemie da meningococco gruppo A: in queste aree l'incidenza della MM è di molte volte superiore a quella che si verifica nei Paesi industrializzati, con una letalità del 10%, molto simile a quella dei Paesi industrializzati. In realtà questa percentuale non sembra essere reale in quanto non tiene conto dei pazienti che muoiono prima di raggiungere l'ospedale, che, in questi paesi, sarebbero la maggioranza.

In Italia nel 1997 sono stati notificati 207 casi di meningite meningococcica e nel 1998 ne sono stati notificati 162 (Ministero della Sanità): non sono state diffuse notizie su quale tipo sia attualmente responsabile di questi casi.

In USA dal 1960 l'incidenza delle malattia meningococcica è rimasta stabile: dallo 0,9 a 1,5 casi per 100.000 abitanti per anno, con 2500-3000 casi per anno.

La malattia meningococcica può avvenire per tutto l'anno, però la maggior parte dei casi avviene in inverno e nella prima parte della primavera. Il numero di casi è più elevato fra i latitanti nei quali gli anticorpi protettivi non si siano ancora sviluppati; l'incidenza diminuisce nella seconda e terza infanzia per risalire durante l'adolescenza e l'età adulta, quando si verifica il maggior numero di casi (Rosenstein NE et al, 1999). In USA nel periodo fra il 1992 e il 1996 il 28% delle persone colpite aveva da 12 a 29 anni: questo rilievo ha importanti conseguenze quando si intraprenda una strategia preventiva.

Viene riportato che in USA si verificano epidemie ogni 8-12 anni: negli ultimi anni la frequenza di epidemie localizzate è aumentata. La maggior parte di queste epidemie è dovuta al sierogruppo C.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

La *Neisseria meningitidis* è un diplococco aerobio, gram negativo, che si isola bene in terreni agar cioccolato. I meningococchi vengono suddivisi in sierogruppi a seconda della reattività immunologica dei polisaccaridi della loro capsula. Sebbene i sierogruppi siano almeno 13, la maggior parte delle malattie è dovuta ai sierogruppi A e C, i cui polisaccaridi presenti nei vaccini sono efficaci per la prevenzione, e al gruppo B che possiede un polisaccaride della capsula che è poco immunogeno per l'uomo.

I meningococchi vengono suddivisi anche sulla base delle loro proteine della membrana esterna in classe 1 (sierosottotipo) e classe 2 e 3 (sierotipi). I meningococchi si suddividono anche in base ai lipo-oligosaccaridi (immunotipi) (Vedi Tabella n.1).

Componente	Funzione	Classificazione
Capsula	Protegge dalla batteriologia e dalla fagocitosi complemento dipendente	13 sierogruppi (A, B, C, E-29, H, I, K, L, M, W-135, X, Y, Z)
Proteine della membrana esterna		
Porine	Creano pori attraverso i quali passano piccoli soluti idrofilici, cationi o anioni-selettivi	
por A		Proteina classe 1 della membrana esterna (sierotipizzabile)
por B		Proteine classe 2 o 3 della membrana esterna (sierotipizzabile)
Proteine associate all'opacità		
OpA	Promuove l'aderenza alle cellule ospiti e ai leucociti	Proteine classe 5 della membrana esterna
OpC	Promuove l'aderenza alle cellule ospiti	
Proteina modificabile con la riduzione	Sconosciuta	Proteina classe 4 della membrana esterna
Lipopolisaccaridi	Hanno potente attività endotossica	13 immunotipi
Pili	Promuovono l'aderenza iniziale all'epitelio e alle cellule endoteliali e agli eritrociti	Classe I e II

I meningococchi hanno anche la possibilità di scambiarsi materiale genetico, responsabile della produzione della capsula, per cui essi possono passare dal gruppo B a C e viceversa. Questo cambiamento può divenire un importante meccanismo di virulenza con l'uso diffuso di vaccini, che forniscono una protezione per un singolo sierogruppo.

Gli uomini sono la sola riserva del meningococco e il nasofaringe è la sede dalla quale il meningococco viene trasmesso per aerosol o con le secrezioni. Quando il meningococco supera le difese dell'ospite, esso si attacca alla superficie microvillosa delle cellule cilindriche non ciliate della mucosa, dove si moltiplica. I pili sono l'adesina principale che ha come obiettivo il recettore CD46, una proteina cofattore di membrana. Successivamente le proteine associate all'opacità, Opa e Opc si legano al CD66 e ai recettori eparansolfato proteoglicani rispettivamente. Il legame stimola la penetrazione del meningococco nella cellula epiteliale; in tal modo esso può superare l'epitelio mucoso per mezzo dei vacuoli fagocitici. La sopravvivenza del meningococco nelle cellule epiteliali può essere facilitata dalla proteasi IgA1 e dalla porB. Il 5-10% degli adulti sono portatori asintomatici di ceppi di meningococco, la maggior parte dei quali non sono patogeni. In un piccolo numero di persone, il meningococco penetra attraverso la mucosa e raggiunge il torrente circolatorio, causando una malattia sistemica. Nella maggior parte delle persone tuttavia lo stato di portatore è un processo immunizzante, che porta alla formazione di anticorpi protettivi generalizzati.

FATTORI DI RISCHIO

Come abbiamo visto i meningococchi sono usualmente batteri presenti negli uomini: solo una parte di essi determina una malattia invasiva. I meningococchi associati a una malattia invasiva elaborano una capsula, che fornisce protezio-

ne dall'essiccamento durante la trasmissione e li aiuta nella evasione dai meccanismi immuni dell'ospite.

Il loro potenziale patogeno è aumentato dalle adesine, come dai pili, dai fattori specifici di acquisizione di nutrienti, dai meccanismi che permettono l'acquisizione del ferro dalla lattoferrina umana, dalla transferrina e dall'emoglobina. Ma il fattore principale di virulenza è costituito dalla liberazione delle vescicole della membrana esterna, che sono formate da lipooligosaccaridi (endotossine), proteine della membrana esterna, fosfolipidi e polisaccaridi della capsula. L'endotossina del meningococco è strutturalmente diversa dai lipooligosaccaridi dei batteri gram-negativi intestinali. I meningococchi inoltre vanno incontro ad autolisi, liberando DNA e componenti della parete cellulare che inducono la cascata infiammatoria.

Le persone che mancano o hanno una deficienza della lisi complemento mediata anticorpo-dipendente (attività battericida) sono più suscettibili alla malattia meningococcica. L'importanza dell'immunità umorale viene direttamente dimostrata in una ricerca che mostra una correlazione inversa fra incidenza della malattia in rapporto all'età e acquisizione degli anticorpi battericidi del siero in rapporto all'età. La correlazione diretta fra la suscettibilità alla malattia meningococcica e l'assenza di anticorpi battericidi è ulteriormente dimostrata dal reperto che le reclute militari con dimostrabili anticorpi battericidi spesso diventano portatori ma non contraggono la malattia (*Goldschneider I et al., 1969a, 1969 b*). Di recente l'attività opsonofagocitica è stata trovata giocare una parte importante nel fornire protezione contro la malattia meningococcica.

Altri difetti immuni, che possono conferire una predisposizione all'infezione meningococcica invasiva, includono l'asplenia anatomica e funzionale, una deficienza della properdina e una deficienza dei componenti terminali del complemen-

to. Anche se è vero che persone con queste situazioni hanno un rischio elevato di malattia meningococcica, in effetti l'infezione avviene in una piccola proporzione di casi.

L'acquisizione dell'infezione dipende dalla probabilità che una persona ha d'incontrare un batterio virulento. Nelle famiglie dove si manifesta un caso di malattia meningococcica, il rischio di una malattia invasiva nei familiari è da 400 a 800 volte superiore a quella della popolazione. La razza nera e il basso livello socio-economico rappresentano fattori di rischio. Anche il fumo attivo o passivo, come anche le frequenti infezioni virali aumenta il rischio della malattia meningococcica, aumentando la diffusione delle goccioline respiratorie e diminuendo l'integrità funzionale e meccanica della mucosa respiratoria, come barriera posta all'invasione.

Le nuove reclute militari hanno una maggior rischio sia di malattia meningococcica sporadica che di epidemie della malattia, in confronto ad altro personale militare e alla popolazione in generale. L'aumentato rischio è probabilmente collegato con la promiscuità di persone provenienti da aree geografiche diverse e che quindi albergano ceppi diversi di meningococco.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La clinica della malattia meningococcica si distingue difficilmente da quella di malattie più comuni e meno gravi.

La localizzazione meningea, conseguenza della diffusione ematogena, avviene in circa il 50% dei pazienti ed è simile a quella delle altre meningiti purulente acute, per l'inizio improvviso della cefalea, della febbre, della rigidità della nuca, della nausea, vomito, fotofobia e alterazione dello stato mentale. Nei lattanti l'infezione meningea può avere un inizio più lento, con segni poco specifici e senza rigidità della nuca; si può avere tuttavia una tumefazione della fontanella. La *Neisseria meningitidis* si ritrova in circa i $\frac{3}{4}$ dei pazienti.

La sepsi meningococcica, detta anche meningococcemia, avviene solo nel 5-20% dei pazienti. La meningococcemia è caratterizzata da un inizio improvviso di febbre e da un rash, che può progredire fino alla porpora fulminante, associata a una

grave ipotensione, a emorragia surrenalica acuta (sindrome di Waterhouse-Friderichsen) e insufficienza multiorgano.

La polmonite si riscontra nel 5-15% dei pazienti con malattia meningococcica invasiva. La polmonite meningococcica è difficile da diagnosticare, perché l'isolamento del batterio dallo sputo non permette di distinguere i portatori dai soggetti malati. A volte il mancato riconoscimento dipende dai medici che non ritengono il meningococco responsabile della polmonite.

Altre volte alla malattia meningococcica si associano: congiuntivite, otite media, epiglottite, artrite, uretrite e pericardite. Di rado i pazienti hanno una meningococcemia cronica, una sindrome caratterizzata da febbre intermittente, esantema, artralgie e cefalea.

Prima del 1920 la malattia era mortale nel 70% dei casi; l'uso, prima della sieroterapia, poi dei sulfamidici e poi degli antibiotici ha profondamente modificato il decorso della malattia. Ma nonostante queste cure dal 9 al 12% dei pazienti va incontro a morte; nei pazienti con sepsi meningococcica la letalità arriva al 40%. Dall'11 al 19% dei sopravvissuti alla meningite presenta delle sequele, come sordità, alterazioni neurologiche o perdita delle funzione di un arto.

DIAGNOSI

La modalità classica per la diagnosi di malattia meningococcica è la coltura, dal sangue o dal liquor; tuttavia, quando siano stati già somministrati degli antibiotici, la sensibilità della coltura è bassa. La colorazione di Gram del liquido cerebrospinale rimane ancora un metodo rapido e accurato per identificare la *Neisseria meningitidis*. Anche le metodiche per il riconoscimento dei polisaccaridi nel liquor hanno trovato larga applicazione: esse sono anche utili per il riconoscimento del gruppo, anche se sono frequenti i risultati falsamente positivi, specialmente quando di tratti del meningococco gruppo B. La ricerca degli antigeni nelle urine non ha fornito buoni risultati. La PRC (Polymerase Chain Reaction) è utile per l'identificazione del sierogruppo, a seconda del DNA della *Neisseria meningitidis* e non richiede la presenza di microrganismi interi per la diagnosi. Essa inoltre è utile per una diagnosi rapida.

Meningite meningococcica	
Batteriemia meningococcica	
Meningococcemia (porpora fulminante e sindrome di Waterhouse-Friderichsen)	
Infezione delle vie aeree:	- polmonite - epiglottite - otite media
Infezione focali:	- congiuntivite - artrite settica - uretrite - pericardite purulenta
Meningococcemia cronica	

Bibliografia

- Goldschneider I, Gotschlich EC, Arnenstein MS - Human immunity to meningococcus. I. The role of humoral antibodies - J Exp Med 129, 1307-26, 1969.
- Goldschneider I, Gotschlich EC, Arnenstein MS - Human immunity to meningococcus. II. Development of natural immunity - J Exp Med 129, 1327-48, 1969.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al - The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States 1992-1996 - J Infect Dis 180, 1894-901, 1999.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al - Meningococcal disease - N Engl J Med 344, 1378-88, 2001.