

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Ottobre 2004

numero 9

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Meningite batterica nei bambini - 2° parte

G. Bartolozzi

Bacterial meningitis in children - Part 2

Key words: Bacterial meningitis, Children, Cerebrospinal fluid, Antibiotic therapy, Meningococcal disease, Pneumococcal meningitis, Dexamethasone, Prognosis

Abstract This article reviews the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, complications, prognosis, and antibacterial treatment of bacterial meningitis in children. Topics include the inflammatory cascade leading to cerebral damage, age-dependent clinical presentation, cerebrospinal fluid analysis, neurological complications such as hearing loss and hydrocephalus, prognostic factors, and empirical and specific antibiotic regimens based on patient age and local resistance patterns.

Meningite batterica nei bambini - prima parte (Pagine elettroniche, settembre 2004)

(Sàez-Lorens X, McCracken GH - *Bacterial meningitis in children* – Lancet 2004, 361:2139-48).

FISIOPATOLOGIA

Una volta che i globuli bianchi sono penetrati nelle giunzioni intercellulari dell'endotelio capillare, essi liberano enzimi proteolitici e radicali dell'ossigeno, sostanze sicuramente tossiche. Questi eventi portano a lesioni dell'endotelio e ad alterazioni della barriera emato-cerebrale. A seconda dell'intensità e della durata dello stimolo infiammatorio, le alterazioni della permeabilità delle meningi portano alla penetrazione di proteine sieriche di basso peso molecolare (albumina) nel liquor cerebro-spinale, e insieme portano a un edema vasogenico. Inoltre un gran numero di leucociti entra nello spazio subaracnoideo e libera sostanze tossiche che aumentano l'edema citotossico.

Tutti questi eventi infiammatori causano alterazioni nella dinamica liquorale (edema cerebrale, ipertensione intracranica), nel metabolismo cerebrale e nell'autoregolazione cerebrovascolare (ridotto flusso ematico cerebrale). Vi sono prove che documentano l'esistenza di una fitta rete di citochine,

chemochine, enzimi proteolitici e agenti ossidanti, che a cascata intensificano l'infiammazione e portano nelle meningiti batteriche alla distruzione di tessuto. La somministrazione di farmaci bloccanti questa cascata può prevenire il danno cerebrale irreversibile, focale o diffuso, spesso presente nella malattia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il quadro clinico della meningite batterica è strettamente legato all'età del paziente.

Le manifestazioni del bambino di maggiore età e dell'adulto non si ritrovano nel lattante. In linea di massima vale questa regola: più piccolo è il paziente e più lievi e più atipici sono i sintomi e i segni, che caratterizzano la meningite purulenta. Nel lattante la febbre e le convulsioni possono essere i primi segni della meningite.

La meningite classica del bambino e dell'adulto inizia con febbre, brividi, vomito, fotofobia e mal di testa intenso. Altre volte il primo segno della malattia è rappresentato dalle convulsioni, che si ripresentano più volte durante il decorso della malattia. A tutto questo si aggiunge l'irritabilità, il delirio, la sonnolenza, la letargia fino al coma. Insieme all'intensificarsi delle risposte infiammatorie delle meningi, iniziano i segni classici della rigidità nucale e i segni di Brudzinski e di Kernig.

Questi segni sono comuni a tutti i tipi di meningite. Tuttavia, a seconda dell'agente eziologico si possono associare altre manifestazioni:

- la presenza di petecchie e di altre manifestazioni emorragiche è indice di meningococcemia, sebbene esse si possano ritrovare anche nella meningite da *Haemophilus influenzae* tipo b. Esantemi petecchiali sono rari da vedere nelle infezioni invasive pneumococciche;
- il rapido sviluppo di manifestazioni emorragiche multiple in associazione a uno stato di shock è patognomonico della meningococcemia (cioè della vecchia sindrome di Waterhouse-Friederichsen);
- la partecipazione delle articolazioni suggerisce le infezioni da meningococco o da *Haemophilus influenzae* tipo b nella fase tardiva della malattia;
- la presenza di un versamento cronico dall'orecchio o una storia di trauma cranico con o senza frattura è più facile sia associata con una meningite pneumococcica.

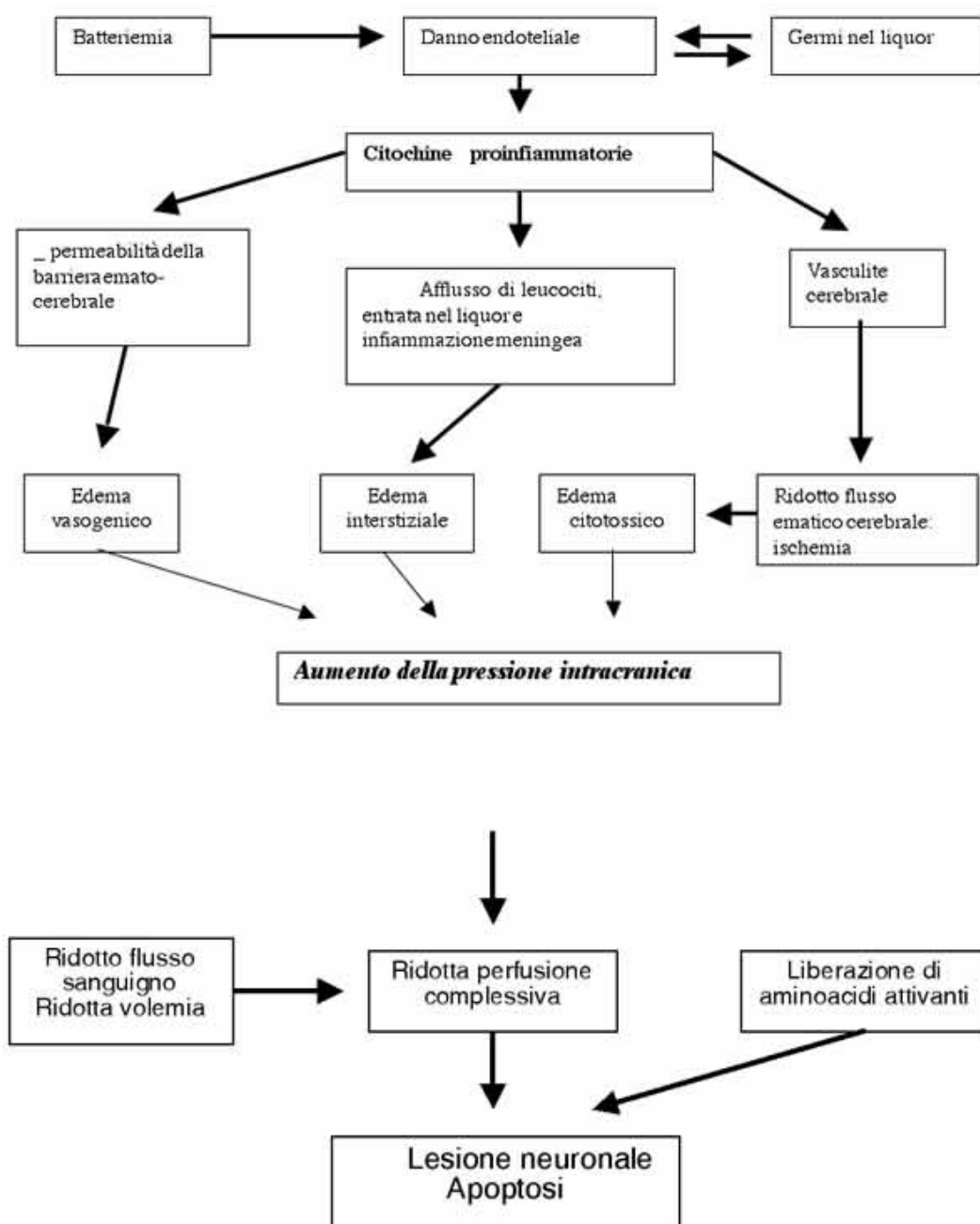


Figura 1. Cascata fisiopatologica nella meningite batterica.

DIAGNOSI

L'esame principe per la diagnosi clinica ed eziologica di meningite è rappresentato dal reperto liquorale e dalla coltura. Se si sospetta una meningite va eseguita la puntura lombare: una diagnosi precoce, seguita da un'opportuna terapia ha un effetto favorevole sulla prognosi.

Nei neonati la puntura lombare va presa in considerazione quando vi sia il quadro della sepsi, perché la meningite si accompagna alla sepsi nel 20-25% dei casi.

Tuttavia quando vi siano dei segni neurologici focali, specialmente i segni pupillari, o sia presente un'instabilità cardio-vascolare, accompagnati da edema della papilla ottica, l'uso

di una TC del cranio o di una RM va considerato, prima di fare la puntura lombare, per escludere un ascesso cerebrale o un edema generalizzato del cervello, in modo da evitare i pericoli dell'erniazione.

L'esame del liquor a occhio nudo mette subito in evidenza la presenza di torbidità, dovuta alla presenza di leucociti e in particolar modo di polimorfonucleati; si rileva poi un basso livello di glucosio (in rapporto al livello della glicemia, valutata in contemporanea), aumentata concentrazione di proteine; all'esame del sedimento è possibile ritrovare l'agente eziologico, per la cui identificazione sono utili le diverse colorazioni (gram e blu di metilene o Giemsa). La coltura è d'obbligo. In casi rari il numero delle cellule può essere normale, nonostante che la coltura risulti positiva; ma una nuova puntura lombare eseguita dopo qualche ora dimostra già un aumento

dei leucociti. Una concentrazione di glucosio inferiore a 20 mg/dL si associa a un alto grado di alterazioni dell'udito.

La probabilità di ritrovare batteri alla colorazione del liquor dipende dal numero di microrganismi presenti. Il numero più basso di microrganismi è di circa 10^5 /mL nel liquor, cui corrisponde un reperto positivo all'esame microscopico nel 70-80% dei casi. La presenza di molti batteri nel liquor, superiori a 10^7 /L si associa a una cattiva prognosi. La positività della coltura dal liquor manca nel 50% dei pazienti che sono già stati trattati con antibiotici (specialmente se l'agente causale è il meningococco).

La tecnica diagnostica, mediante l'amplificazione del DNA, presenta un'alta sensibilità, specificità e valore predittivo per la diagnosi di meningite batterica. Con questa tecnica è possibile avere risultati positivi anche quando le classiche colture siano risultate negative.

Un precedente trattamento antibiotico modifica anche i risultati dell'esame liquorale, anche se essi sono ancora indicativi per una meningite. Bisogna ricordare che al secondo giorno di trattamento, la conta dei leucociti può dare valori superiori a quelli riscontrati alla prima lombare, poi la conta si abbassa giorno dopo giorno, finché dopo 5 giorni si ritrovano solo pochi linfociti. La concentrazione di glucosio e di proteine richiede ancora altri giorni per tornare al normale.

COMPLICAZIONI

Le complicazioni della meningite batterica acuta si sviluppano precocemente durante i primi giorni di malattia, ma esse possono anche insorgere prima della diagnosi o dopo molti giorni dall'inizio del trattamento.

Già durante il primo giorno di ospedalizzazione possono insorgere problemi a carico della circolazione generale, caratterizzati da collasso circolatorio periferico, come si osserva spesso nelle meningococcemie. Può accadere che per il grado intenso, lo shock, se non trattato opportunamente, evolva verso una prognosi infausta. A questo può essere associata una coagulazione intravascolare disseminata (CID); può insorgere una gangrena della parte distale delle estremità. Questi quadri possono essere inizialmente aggravati dal trattamento antibiotico, in conseguenza della liberazione di endotossine dalla parete cellulare o dalle membrane dei microrganismi morti.

Infine la maggior parte dei pazienti con meningite batterica presenta un'inappropriata secrezione di ADH, una situazione che richiede, come veniva ritenuto inizialmente, una restrizione di liquidi nella parte iniziale del trattamento della infezione delle meningi. Oggi si pensa che un'aumentata concentrazione di ormone antidiuretico nel siero sia invece una risposta appropriata all'ipovolemia, per cui si ritiene che l'uso libero di liquidi possa essere benefico per l'ammalato. Questa conoscenza è essenziale perché la pressione sistemica del sangue deve essere mantenuta a livello sufficiente per prevenire la compromissione della perfusione cerebrale.

Quadri neurologici focali, come emiparesi, tetraparesi, paralisi del facciale e difetti del campo visivo possono insorgere precocemente o tardivamente, nel 10-15% dei pazienti con

meningite. La presenza dei segni focali può essere associata a necrosi corticale, vasculite occlusiva o trombosi delle vene cerebrali. L'estensione del processo infiammatorio ai nervi cranici (II, III, VI, VII, VIII paio di nervi cranici) è facilitato dal loro decorso negli spazi subaracnoidei. L'infiammazione della coclea o del nervo auditivo può portare a una sordità reversibile o permanente nel 5-30% dei pazienti. L'idrocefalo sia di tipo comunicante, che ostruttivo, può ritrovarsi in pazienti nei quali il trattamento sia stato ritardato o sia stato insufficiente; è più frequente nei bambini più piccoli. Di rado insorge un ascesso cerebrale, anch'esso più frequente nei neonati.

Convulsioni si possono avere durante i primi giorni di malattia o anche prima dell'ammissione in ospedale: complessivamente esse sono presenti in circa un terzo degli ammalati. Sebbene si tratti per lo più di convulsioni generalizzate, esse possono essere anche focali; sono spesso difficili da controllare. Quelle che insorgono tardivamente è più facile siano associate a sequele neurologiche.

In un terzo dei pazienti si verificano versamenti subdurali, che possono non associarsi a segni o sintomi e si risolvono spontaneamente: sono più frequenti nei bambini al di sotto dei due anni e si verificano più spesso dopo meningiti da pneumococco o da emofilo. Il sospetto di un versamento subdurale sorge quando vi sia un prolungamento della febbre, irritabilità, rigidità della nuca e leucocitosi liquorale, ingrandimento della circonferenza cranica in un bambino senza idrocefalo o quando vi siano reperti neurologici focali o segni di aumentata pressione intracranica.

Le articolazioni possono essere colpite precocemente o tardivamente; quando sono interessate nei primi giorni della malattia si pensa che l'agente infettivo stesso possa avere colpito l'articolazione tanto da dare un'artrite purulenta (per lo più si tratta dell'*Haemophilus influenzae*), ma quando l'artrite si sviluppa dopo 4 giorni di trattamento si pensa che essa sia dovuta a condizioni mediate da immunocomplessi, come accade più spesso dopo un'infezione meningococcica.

PROGnosi

L'evoluzione della meningite batterica è legata a molti fattori:

- età del paziente;
- periodo di tempo intercorso fra i primi sintomi e l'inizio del trattamento antibiotico;
- tipo di microrganismo;
- numero di microrganismi e quantità di prodotti batterici presenti nel liquor al momento dell'inizio del trattamento;
- intensità della risposta infiammatoria del paziente;
- tempo richiesto per la sterilizzazione del liquor.

Come regola generale i due estremi dell'età della vita (neonato e vecchio) hanno una prognosi peggiore.

Il numero dei batteri e la quantità dei loro prodotti si correla con un'aumentata produzione di mediatori dell'infiammazione, come il tumor necrosis factor, l'interleuchina-1 e le prostaglandine. Maggiore è la risposta infiammatoria dell'ospite ai microrganismi e ai loro prodotti nello spazio subaracnoideo e maggiore è il rischio di avere delle sequele.

Con un trattamento pronto e adeguato, sia antibiotico che di sostegno, le probabilità di sopravvivenza oggi sono elevate, specialmente nei lattanti e nei bambini, per i quali la letalità è inferiore al 10% e per la meningite meningococcica addirittura al di sotto del 5%. Tuttavia la percentuale di sequele permanenti non si è fortemente ridotta nonostante i miglioramenti nel trattamento. La percentuale di alterazioni neurologiche dopo meningite nei bambini e negli adulti è di circa il 15% (dal 10 al 30%). I lattanti e i bambini che sopravvivono alla meningite è più facile che abbiano convulsioni, deficit auditivi e di apprendimento, problemi comportamentali e minore intelligenza in confronto a fratelli sani che non abbiano

avuto la meningite. Durante gli ultimi 10 anni, molti studi hanno dimostrato che i residui neurologici e le difficoltà auditive possono risultare ridotte nei pazienti che abbiano avuto precocemente un trattamento con desametasone.

TRATTAMENTO ANTIBATTERICO

La scelta iniziale, ovviamente empirica, dell'antibiotico viene fatta sulla selezione delle sostanze che sono efficaci contro i probabili patogeni e sono capaci di conferire un'adeguata attività battericida nel liquor (vedi Tabella 1).

Antibiotico	Passaggio nel liquor	Patogeni β -lattamici sensibili*	Patogeni β -lattamici resistenti*
Penicillina/ampicillina	5-15%	1-10	<1
Cloramfenicolo	>20%	>10	n/a**
Cefotaxime/ceftriaxone	5-10%	>10	1-10
Cefepime/meropenem	5-15%	>10	1-10
Vancomicina	<5%	1-10	1-10
Fluorochinoloni	>20%	>10	>10

*Concentrazioni nel liquor oltre la concentrazione minima battericida contro il patogeno isolato. **Non applicabile.

Nei neonati il trattamento empirico iniziale, usato nel passato, si basava sull'ampicillina e su un aminoglicoside. Per la comparsa di molti ceppi aminoglicosido-resistenti fra i batteri gram-negativi e per il possibile effetto sulla capacità auditiva e renale, nonché per la bassa attività battericida degli aminoglicosidi nel liquor, la maggior parte dei centri di patologia neonatale negli USA e in altri Paesi usano ora ampicillina + cefotaxime. L'uso del cefotaxime ha molti vantaggi:

- possiede un'alta attività battericida nel liquor contro molti agenti gram negativi;
- a differenza degli aminoglicosidi le concentrazioni nel siero non debbono essere monitorate.

Il ceftriaxone, sebbene equivalente al cefotaxime, non viene

raccomandato nel periodo neonatale per il suo potere di spiazzare la bilirubina dai siti di combinazione con l'albumina e per il suo profondo effetto inibitorio sulla crescita batterica a livello intestinale.

La durata del trattamento nella meningite neonatale dipende dalla risposta clinica e dalla durata della positività delle colture dal liquor dopo che il trattamento sia stato iniziato. Sono necessari dai 10 ai 14 giorni per le meningiti del neonato da streptococco gruppo B e da listeria, mentre per le meningiti da germi gram negativi sono necessarie 3 settimane.

Nei lattanti da 1 a 3 mesi, l'ampicillina e il ceftriaxone o il cefotaxime costituiscono un iniziale utile regime. L'aggiunta della vancomicina alle cefalosporine di 3° generazione è consigliata quando si sospetti uno *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina e alle cefalosporine, sulla base dei dati epidemiologici nell'area (vedi Tabella 2).

Tipo di pazienti	Patogeno probabilmente in causa	Antibiotico
Neonato nella prima settimana	<i>S. agalactiae</i> (streptococco B), <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , enterococchi	Ampicillina + cefotaxime
Neonato 2°-4° settimana	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , bacilli enterici gram negativi	Nafcillina (flucloxacillina, oxacillina) o vancomicina + ceftazidime*
1-3 mesi di età	Batteri presenti nel neonato nella prima settimana + <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b	Ampicillina + cefotaxime o ceftriaxone
3 mesi - 5 anni	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b	Cefotaxime o ceftriaxone
Bambini di oltre 5 anni e adulti, in aree con moderata o elevata resistenza di pneumococchi	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> ; pneumococchi multiresistenti	Cefotaxime o ceftriaxone; cefotaxime o ceftriaxone + vancomicina**

*Con o senza l'aggiunta di un aminoglicoside. **Nei soggetti nei quali siano stati isolati pneumococchi cefalosporino-resistenti prendere in considerazione anche la rifampicina.

Una delle ragioni per l'uso delle cefalosporine di terza generazione nel trattamento della meningite risiede nel fatto che

in molti Paesi il 20-45% dei ceppi di pneumococco è resistente alla penicillina (in Italia intorno al 12%). Un terzo di questi ceppi ha una resistenza intermedia (0,1-1 $\mu\text{g/mL}$) mentre il resto è altamente resistente (>1 $\mu\text{g/mL}$). Sebbene la maggior parte delle infezioni con resistenza intermedia risponda al ce-

fotaxime e al ceftriaxone, viene comunemente raccomandata l'aggiunta di vancomicina al trattamento empirico iniziale per essere sicuri di eradicare tutti i ceppi.

Quando il patogeno in causa sia stato identificato e si conoscano i risultati delle prove di sensibilità, il trattamento deve essere modificato, come risulta nella Tabella 3.

Viene raccomandato di ripetere la puntura lombare dopo 24-48 ore dall'ammissione, quando venga isolato uno pneumo-

cocco resistente dalla prima coltura dal liquor e se il paziente non ha mostrato ancora chiari segni di miglioramento.

Al di là del periodo neonatale è necessario un trattamento:

- 4-7 giorni per una meningite meningococcica non complicata;
- 7-10 giorni per una meningite da emofilo;
- di 10 giorni o più per una meningite da pneumococco.

Batteri	Antibiotico di scelta	Altri antibiotici utili
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillina G o ampicillina; cefotaxime o ceftriaxone	Cefotaxime o ceftriaxone
<i>H. influenzae</i> tipo b	Cefotaxime o ceftriaxone	Ampicillina, cloramfenicolo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillino-sensibile (MIC <0,1 µg/mL)	Penicillina G o ampicillina	Cefotaxime o ceftriaxone
Resistenza intermedia (MIC 0,1-1 µg/mL)	Cefotaxime o ceftriaxone + vancomicina, quando MIC >0,5 µg/mL	Cefepime o meropenem
Resistenza elevata (MIC >1 µg/mL)	Cefotaxime o ceftriaxone + vancomicina*	Cefepime o meropenem
Cefalosporino-resistenza (MIC >0,5 µg/mL)	Cefotaxime o ceftriaxone + vancomicina	Vancomicina; aggiungere rifampicina; nuovi fluorochinoloni?
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillina + gentamicina	Trimetoprim-sulfametossazolo
<i>S. agalactiae</i> (streptococco B)	Penicillina G + gentamicina	Ampicillina + gentamicina
Enterococco specie	Ampicillina + aminoglicoside	Vancomicina + aminoglicoside
<i>Enterobacteriaceae</i>	Cefotaxime o ceftriaxone	Cefepime o meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime + aminoglicoside	Cefepime o meropenem

*La vancomicina viene continuata finché non si conosce la sensibilità al cefotaxime.