



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso Integrato di Pediatria Generale e Specialistica
Anno accademico 2014-2015

Meningite

MENINGITE

- ✓ Processo infiammatorio delle leptomeningi che è identificato da un aumento del numero dei leucociti nel liquido cerebrospinale.
- ✓ Una delle infezioni potenzialmente più severe in età pediatrica
- ✓ Alto rischio di complicanze acute e morbidità a lungo termine

Meningite batterica: meningite ed evidenza di batteri patogeni nel liquido cerebrospinale

Meningite asettica: meningite senza evidenza di batteri patogeni nel liquido cerebrospinale.

MENINGITE batterica

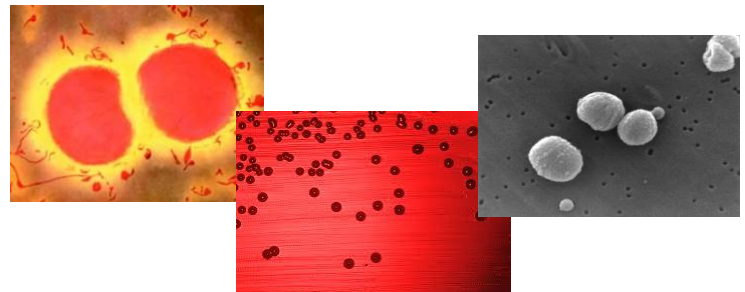
AGENTI EZIOLOGICI PIU' COMUNI

- ✓ *Neisseria meningitidis* (più comune età 1 mese-12 anni in USA)
- ✓ *Haemophilus Influenzae*
- ✓ *Streptococco Pneumoniae*

Meno frequenti grazie alle vaccinazioni

AGENTI EZIOLOGICI MENO COMUNI

- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*,
Listeria monocytogenes nei gruppi a rischio



Likely pathogens for meningitis based on age and immunisation status

Lancet Infect. Dis. 2010

	Likely pathogens
<1 month	Group B streptococci, <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> (neonatal pathogens)
1-3 months	
No immunisation or one dose of primary immunisation	Neonatal pathogens, <i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , Hib
3-6 months	
No immunisation	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , Hib
At least two doses of primary immunisation (with Hib-Omp vaccine)	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i>
>7 months to 5 years	
No immunisation	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , Hib
Primary immunisation completed	<i>S pneumoniae</i> (non-PCV serotypes), <i>N meningitidis</i>
6-21 years	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i>

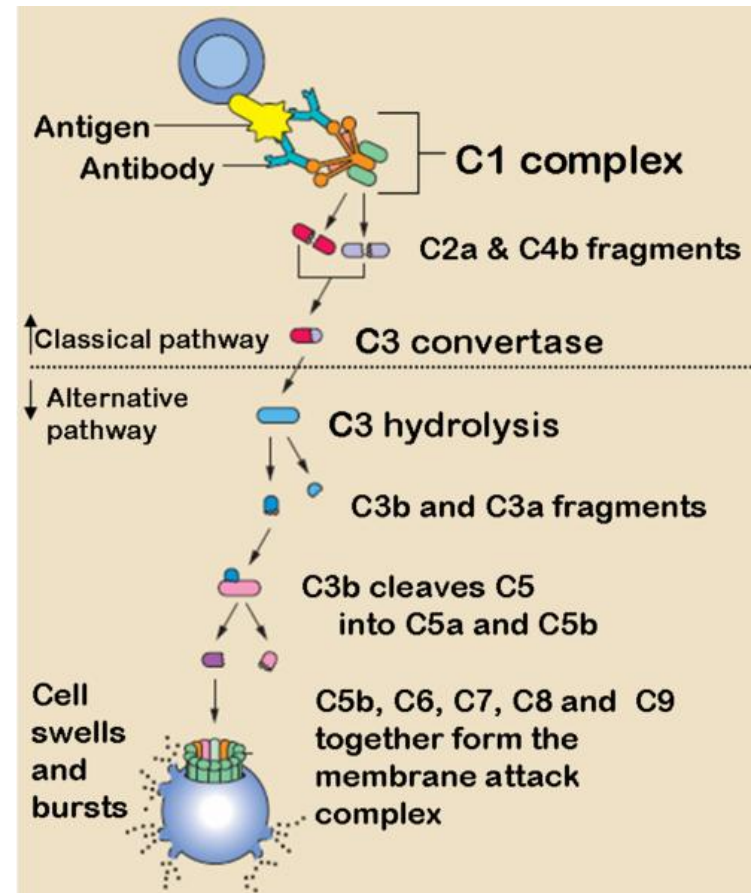
FATTORI DI RISCHIO

- ✓ **Vaccinazione incompleta**
- ✓ **Contatto con persone affette da infezione invasiva da *N. meningitidis* e *H. influenzae* tipo b**
- ✓ **Condizioni di affollamento e di povertà**
- ✓ **Lattanti con batteriemia**
- ✓ **Alterazioni anatomiche craniche predisponenti**
- ✓ **Fratture della base cranica**
- ✓ **Immunodeficit**

Meningite batterica – Fattori di rischio

- ✓ **Immunodeficit** – Difetti di fattori C5-C8 (meningococcemia) e del sistema properdina * (infezioni fatali)
- ✓ Deficit di funzionalità dei linfociti T (*L. monocytoides*)
- ✓ Disfunzione splenica o asplenismo (*H. Influenzae*)

* **Properdina** è una proteina di peso molecolare di 53-Kda che ha una funzione di regolatore positivo di attivazione della via alternativa di attivazione del complemento)



PATOGENESI

A) - colonizzazione dell'albero respiratorio

→ disseminazione ematogena (favorita da giovane età, recente infezione...)

→ localizzazione meningea



forte risposta infiammatoria locale con
- infiltrazione neutrofila
- produzione di citochine (TNF α , IL, PGE $_2$,....)



edema, microtrombosi, infarti

Meningite batterica

Patogenesi

Colonizzazione batterica del nasofaringe

Disseminazione ematogena

Processo

ancoraggio dell'*H. Influenzae* & *Meningococchi*
ai recettori delle cellule della mucosa

penetrazione della mucosa

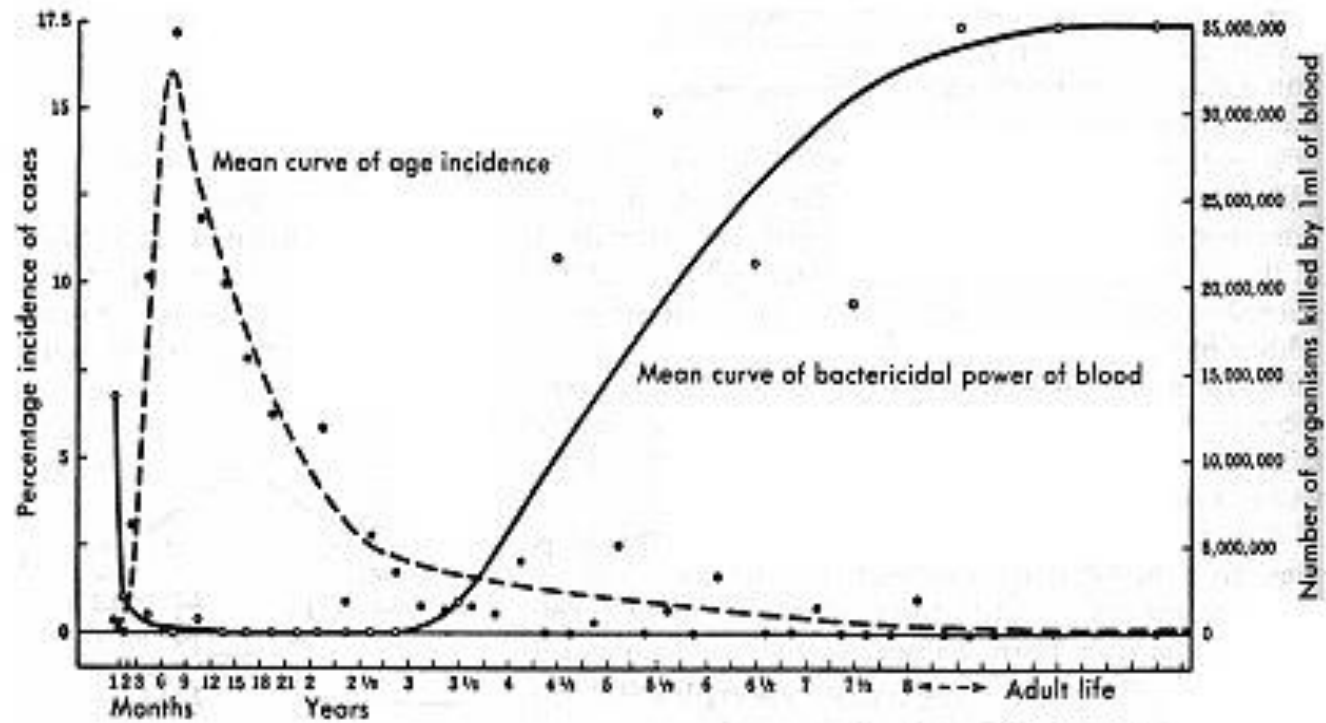
invasione del torrente ematico e **sopravvivenza**
del battere nel torrente ematico grazie la
protezione della capsula che interferisce con
l'opsonizzazione e fagocitosi



Copyright Dennis Kunkel



H. Influenzae - Incidenza delle infezioni in relazione all'età



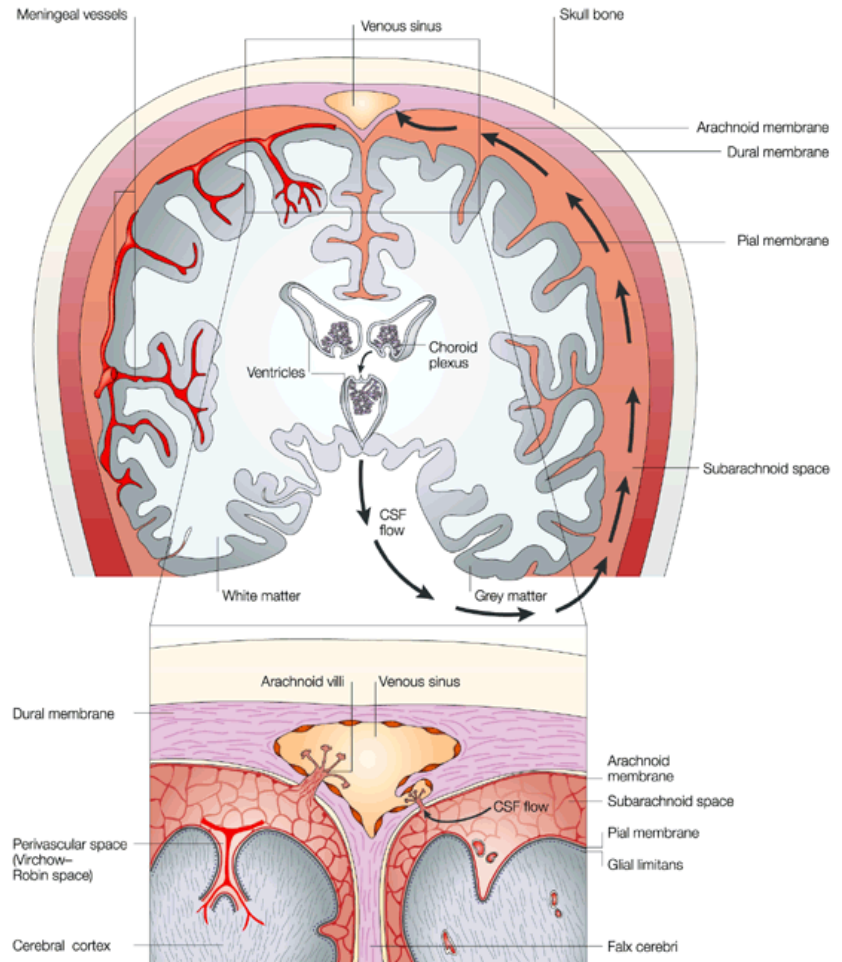
Meningite batterica

Processo

Penetrazione nel SNC attraverso plessi coroidei

Invasione dello spazio sub-arachnoideo

Proliferazione batterica per mancanza di complemento ed anticorpi nel liquor



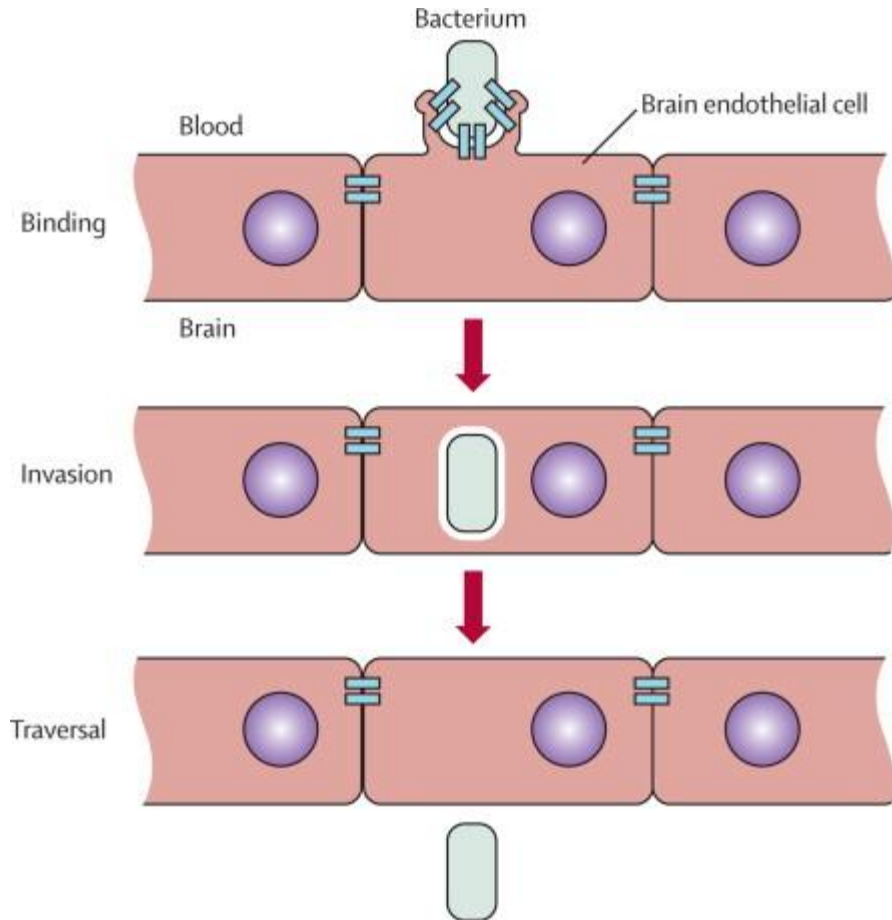
Meningite batterica – Recettori di membrana

I recettori (ligandi) e le vie trascrizionali che vengono così attivati possibile target terapeutici

	Ligands	References
Endoplasmin		
<i>Escherichia coli</i>	OmpA	30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Vip	31
37 kDa laminin receptor protein		
<i>Escherichia coli</i>	CNF1	32
<i>Neisseria meningitidis</i>	PilQ/PorA	33
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CbpA	33
Hib	Omp2	33
Prion protein	..	34
Viruses (sindbis, dengue, tick-borne encephalitis, Venezuelan equine encephalitis, adeno-associated)	..	35-38
Platelet-activating factor receptor		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Phosphorylcholine	39
Hib	Phosphorylcholine	40
gC1q-R		
<i>Plasmodium falciparum</i>	Infected erythrocytes	41
<i>Listeria monocytogenes</i>	InlB	42
CD46		
<i>Neisseria meningitidis</i>	Pili	43
Measles	Haemagglutinin	44
Adenovirus	Ad35 knob	45
Human herpesvirus 6	Glycoprotein H	46

Meningite batterica – interazione tra batterio e membrana emato-encefalica

I batteri passano per via trans-, para-cellulare e per mezzo di agenti fagocitanti (Cavalli di troia)



PATOGENESI

A) - colonizzazione dell'albero respiratorio

→ disseminazione ematogena (favorita da giovane età, recente
infezione... → localizzazione meningea

B) - **invasione meningea per contiguità (otite, mastoidite, cellulite)**

PRESENTAZIONE CLINICA

A) Segni e sintomi di infezione sistemica

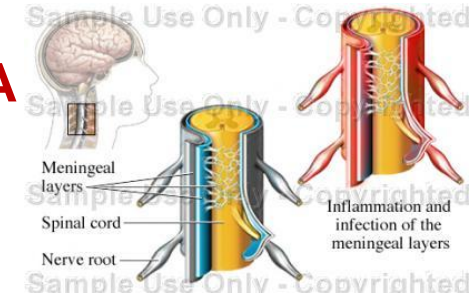
- ✓ febbre
- ✓ compromissione generale
- ✓ compromissione del sensorio
 - +/- petecchie
 - +/- tachicardia-ipotensione

B) Segni e sintomi di ipertensione endocranica

- ✓ vomito
- ✓ cefalea
- ✓ irritabilità (lattante)
- ✓ fotofobia



PRESENTAZIONE CLINICA



C) Segni di irritazione meningea

- ✓ rigidità nucale
- ✓ dolore al rachide
- ✓ positività del segno di Kernig (incapacità ad estendere le gambe con le cosce flesse sull'addome)
- ✓ positività del segno di Brudzinski (flessione involontaria delle ginocchia al tentativo di flettere la testa sul tronco)

NB. *Nel lattante* - fontanella tesa e pulsante
- rigidità nucale

Segno di Brudzinski – alla flessione del collo segue una involontaria flessione delle ginocchia e delle anche

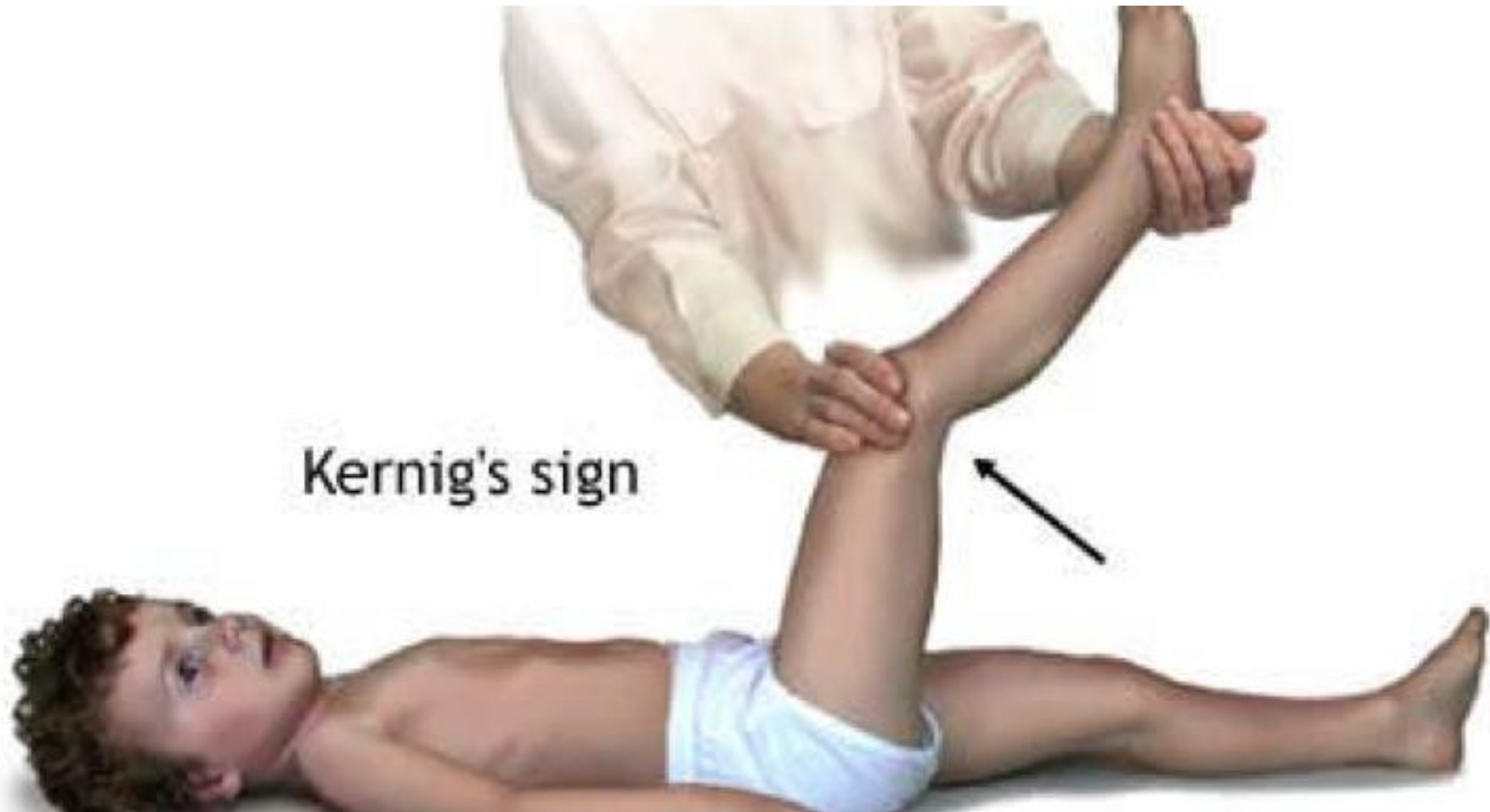


Brudzunski

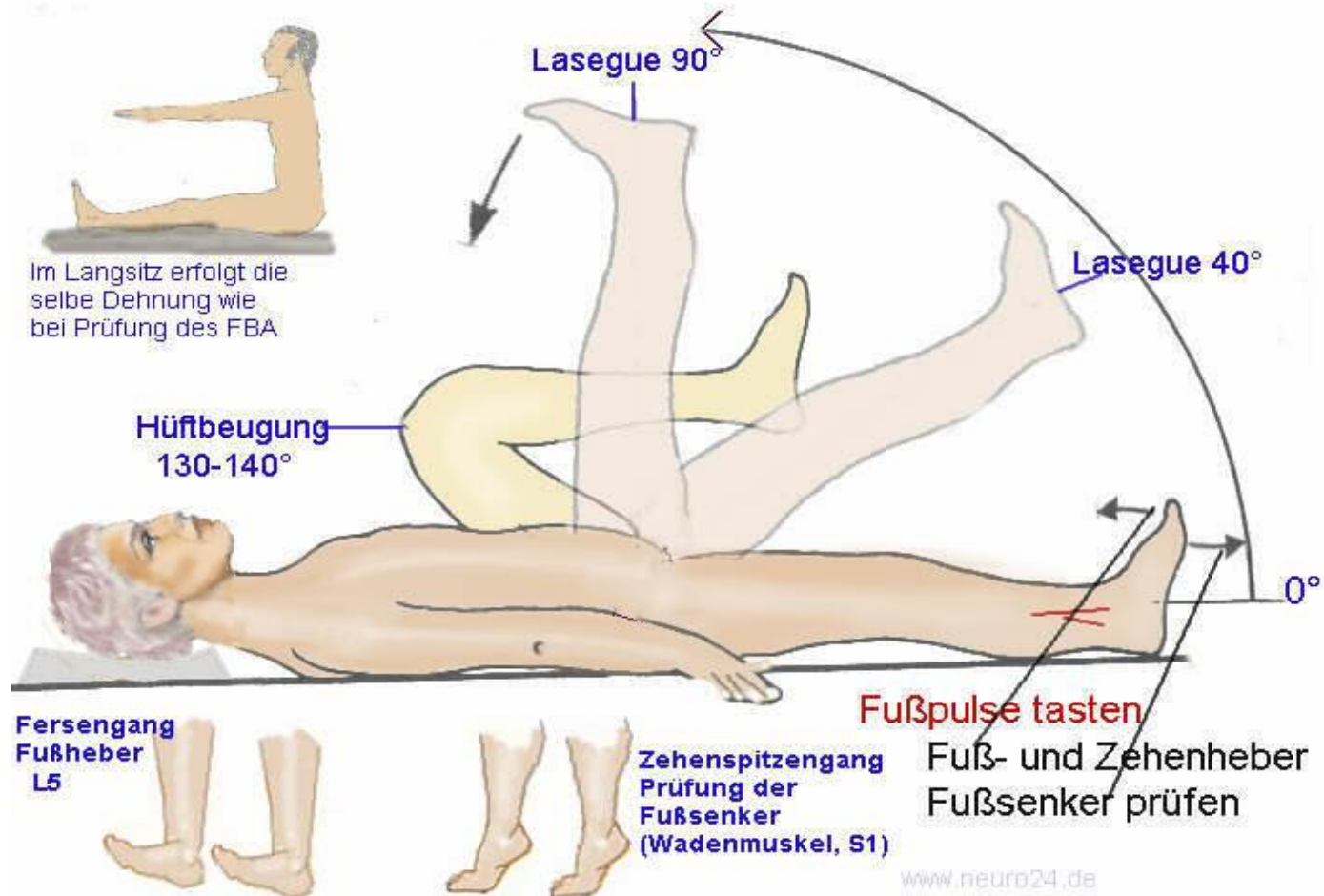
Brudzinski's neck sign



Segno di Kernig – flessione dell' anca a 90°
gradi e quindi sensazione dolorosa alla schiena
all' estensione della gamba



Segno di Lasegue – dolore alla schiena alla flessione dell' arto sul tronco

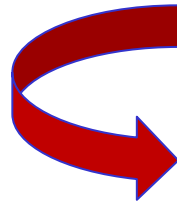


PRESENTAZIONE CLINICA

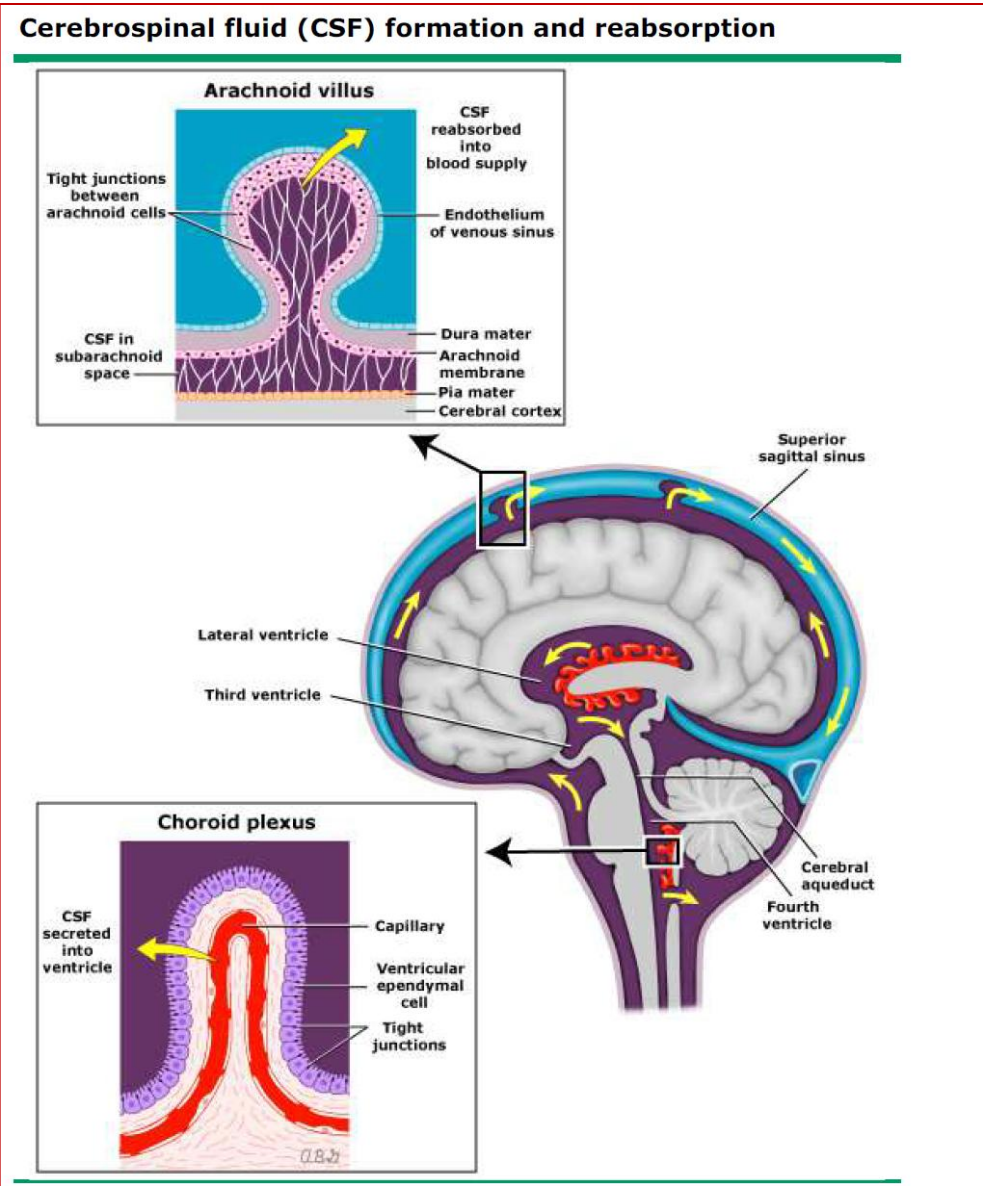
- D) Complicanze più frequenti nella fase acuta (da chiedere)**
- ✓ **convulsioni**
 - ✓ **deficit neurologici focali**
 - ✓ **inappropriata secrezione ADH (edema, contrazione, diuresi,...)**

DIAGNOSI

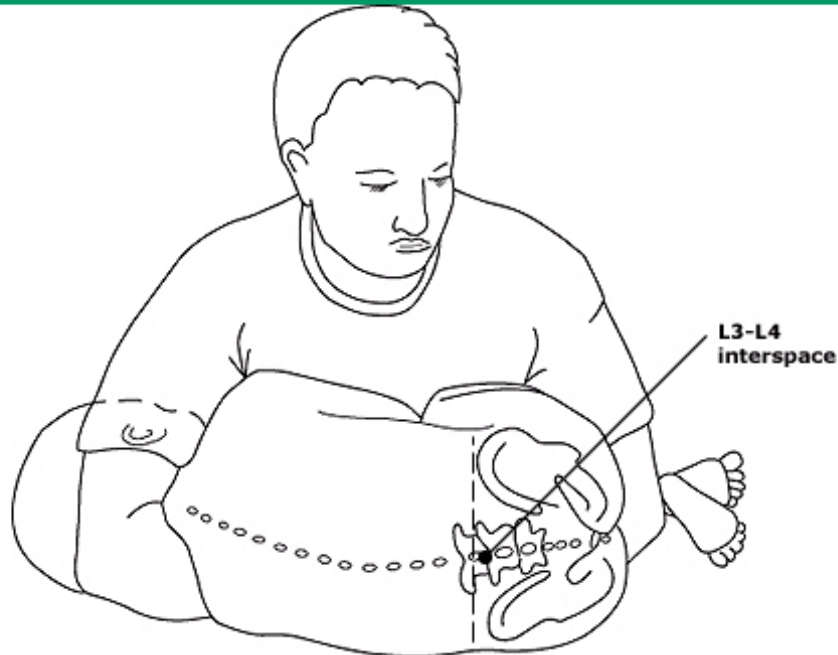
- ✓ Emocromo, Formula, VES, PCR
- ✓ Emocoltura
- ✓ **Esame del Liquor (puntura lombare)**



- CHIMICO FISICO
- COLTURALE
- RICERCA antigeni batterici



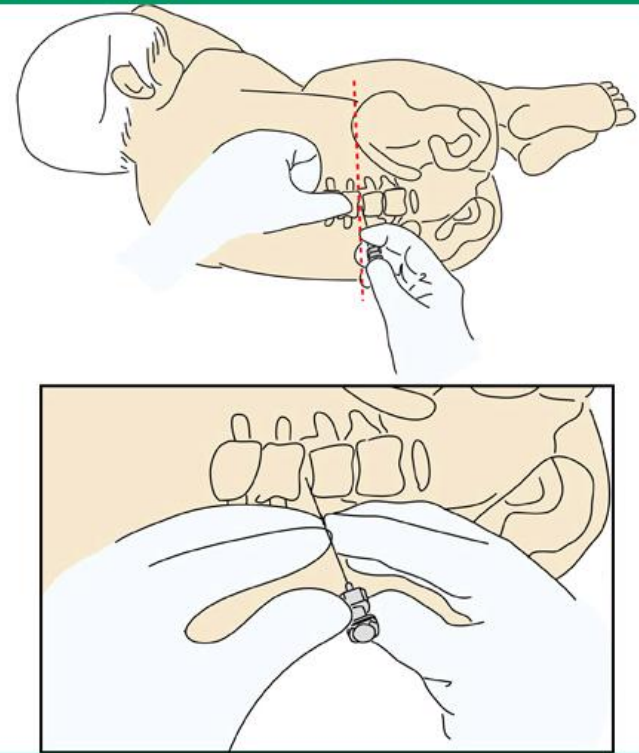
Lateral recumbant position



The child is positioned near the edge of the examining table. The assistant places one arm around the posterior aspect of the child's neck and the other arm under the child's knees to hold the child in optimal position. The child's hips and shoulders should be kept perpendicular to the table in order to maintain spinal alignment without rotation. The assistant can maintain adequate restraint by holding onto his or her own wrists.

Adapted from Cronan, KM, Wiley, JF. Lumbar puncture. In: Henretig, FM, King, C, (Eds), Textbook of Pediatric Emergency Procedures, Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.

Spinal needle placement using one or two hands



CONTROINDICAZIONI ALLA PL

- ✓ **Ipertensione endocranica con depressione dello stato di coscienza, ipertensione, bradicardia, alterazioni cardio-respiratorie**
- ✓ **Severa compromissione cardiopolmonare, shock**
- ✓ **Infezioni della cute sovrastante la sede della PL**
- ✓ **Piastrinopenia (controindicazione relativa)**

Meningite batterica in un ospite immunocompetente – Approccio diagnostico

Esame del liquor per determinazione

- ✓ Pressione d' uscita – alta
- ✓ Aspetto – torbido, giallastro
- ✓ Determinazione proteinoracchia (aumentata) e gliocoracchia (bassa)
- ✓ Esame citologico (leucocitosi, neutrofila)
- ✓ Ricerca antigeni virali
- ✓ Colorazione per Gram +/-
- ✓ Esame culturale



Cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infection

	Glucose (mg/dL)		Protein (mg/dL)		Total white blood cell count (cells/microL)		
	<10*	10 to 45*	>250 ^Δ	50 to 250 [◇]	>1000	100 to 1000	5 to 100
More common	Bacterial meningitis	Bacterial meningitis	Bacterial meningitis	Viral meningitis Nervous system Lyme disease (neuroborreliosis) Neurosyphilis	Bacterial meningitis	Bacterial or viral meningitis TB meningitis	Early bacterial meningitis Viral meningitis Neurosyphilis TB meningitis
Less common	TB meningitis Fungal meningitis	Neurosyphilis Some viral infections (such as mumps and LCMV)	TB meningitis		Some cases of mumps and LCMV	Encephalitis	Encephalitis

Esame chimico fisico del liquor:
 Glucosio ↓ ↓
 Proteine ↑
 Leucociti ↑ ↑ (neutrofili)

LCMV: lymphocytic choriomeningitis virus; TB: tuberculo
 * <0.6 mmol/L.
 • 0.6 to 2.5 mmol/L.
 Δ >2.5 g/L.
 ◇ 0.5 to 2.5 g/L.

Valori normali e patologici del LCS

	Neonato		Bambino	Meningite batterica
<i>GB/μl</i>	0-32	0-10	<6	↑
<i>Neutrofili %</i>	60%		<5%	↑
<i>Glicorrachia mg/dl</i>	30->100		>40	<40
<i>Glicorrachia/glicemia</i>	70-80%		<66%	<35%
<i>Proteinorrachia mg/dl</i>	90 (20-170)		<40	100-500
<i>Lattato mg/dl</i>				<u>> 35</u>
<i>Pressione liquor cmH₂O</i>			5-20	<u>>180+70</u>

TERAPIA

ANTIBIOTICI

- ✓ Da iniziare in maniera empirica per coprire verso Pneumo - Meningo – Haemophilus
- ✓ Raggiungere livelli battericidi nel liquor

Scelte attualmente più consigliate:

- Cefotossime 200 mg/kg/ die
- Ceftriaxone 50-100 mg/kg/die





Meningite batterica– Concetti terapeutici

Terapia antibiotica empirica in base a considerazione epidemiologiche – con antibiotici battericidi

Drug & % Resistenze

S. Pneumonia

pennicillina/ 25-50%

ceftriaxone/ fino al 25%

H. Influenza B

ampicillina/30-40% (producono B-lattamasi)

N Meningitidis

sensibile ampicillina/cephalosporine



Meningite batterica terapia

Età	Agenti etiologici più probabili	Terapia
< 3 mesi	E.Coli, *L. Monocitoides	Ampicillina + cefalosporina a largo spettro
2 mesi – 18 anni	N. Meningitidis, S. Pneumoniae, H. Influenzae	Cefalosporina a largo spettro (cefotaxime, cefotriaxone) o Ampicillina/Cloramfenicolo (possibili alternative)

Cefotriazone = 100 mg/kg/24 hr al giorno o 50 mg/kg ogni 12 ore – Ampicillina 300 mg/kg/24 ora * Trimetoprin-sulphametossazolo e.v. alternativa valida.



Meningite batterica – durata della terapia

S.Pneumonia	Sensibile alla penicillina	i.v. cefalosporina di 3 generazione o ampicillina	10-14 giorni
	In situazioni epidemiologiche di alta resistenza	Aggiunta di Vancomicina *	
N.Meningitis	Sensibile alla penicillina	i.v. cefalosporina di 3 generazione o ampicillina	7-10 giorni
H.Influenzae	Sensibile alla penicillina	i.v. cefalosporina di 3 generazione o ampicillina	7-10 giorni

* **Vancomicina** – scarsa penetrazione attraverso la barriera e, atocenfalica; specie se con concomitante trattamento cortisonico

TERAPIA

ANTIBIOTICI

Durata della terapia: adattata al singolo pz sulla base della risposta clinica e microbiologica e dell'andamento degli indici di flogosi, generalmente:

- **S. pneumoniae: 10-14 gg**
- **N. meningitidis: 7-10 gg**
- **H. influenzae tipo b: 7-10 gg**

- **L. monocitogenes: 14-21 gg**
- **Bacilli gram – : 21 gg**



TERAPIA

STEROIDI (controversi)

Per contenere la forte risposta infiammatoria

- scatenata dall'infezione e
 - potenziata dalla messa in circolo di prodotti cellulari tossici a seguito della lisi batterica (endotossine di parete)
- Desametasone 0,6 mg/kg/die x 2 giorni (*benefici dimostrati solo per H. influenzae*)

TRATTAMENTO/ANTICIPAZIONE DELLE COMPLICANZE

- Restrizione idrica
- T. antiepilettica





Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Cochrane Review 2007)

van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K

Objectives

A systematic review examining the efficacy and safety of adjuvant corticosteroid therapy in acute bacterial meningitis.



Conclusions - In children, corticosteroids

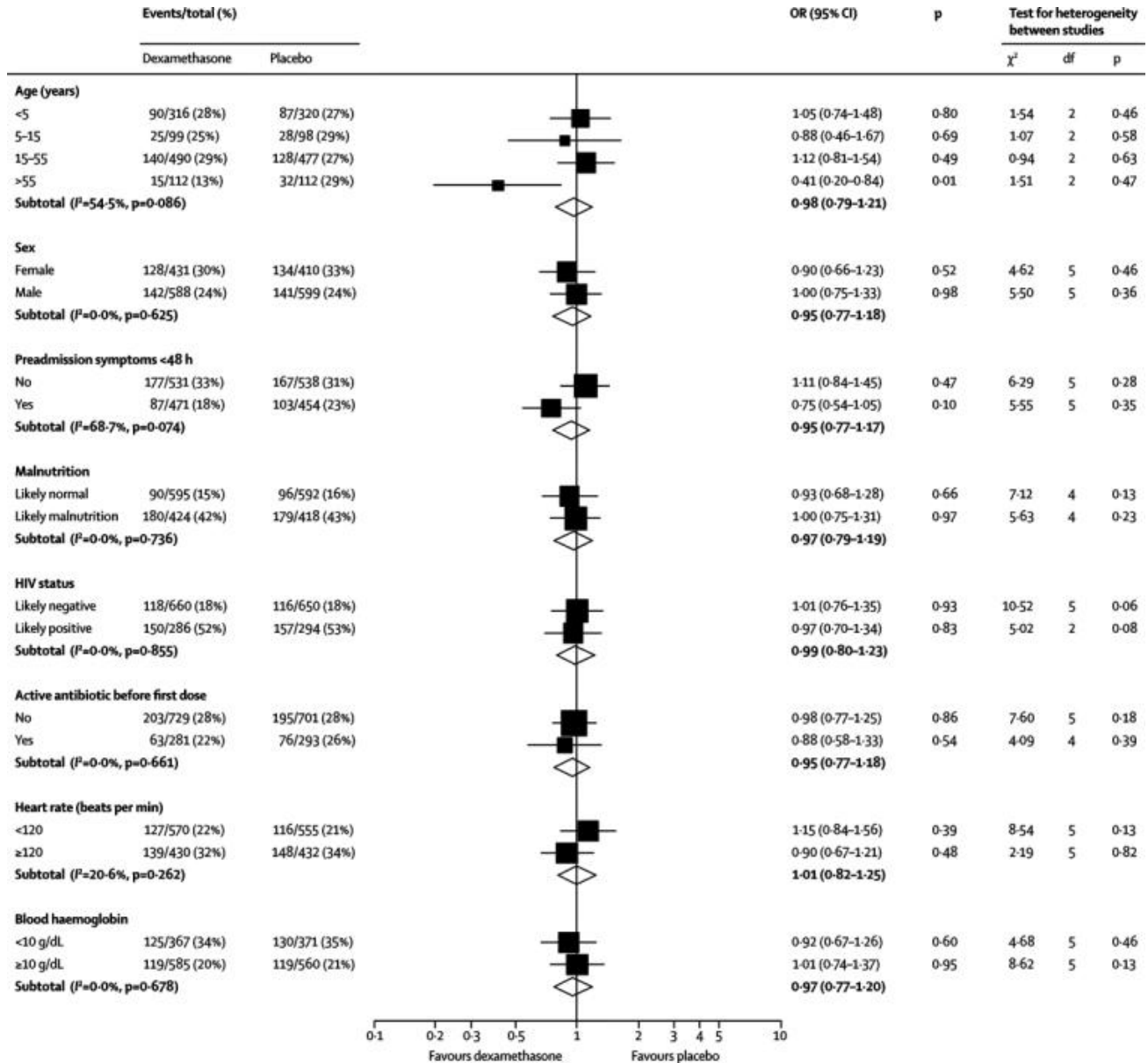
- ✓ reduced severe hearing loss (RR 0.61, 95% CI 0.44 to 0.86).
- ✓ reduced mortality in patients with meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* and reduced severe hearing loss in children with meningitis due to *Haemophilus influenzae*
- ✓ were protective against short-term neurological sequelae in patients with bacterial meningitis in high-income countries
- ✓ for children in low-income countries they were neither associated with benefit nor with harmful effects.
- ✓ Overall, adverse events were not increased significantly with the use of corticosteroids.



**Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data - Diederik van de Beek et al
[Lancet Neurology 2010 March ; 9\(3\): 254–263.](#)**

Adjunctive dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis does not seem to significantly reduce death or neurological disability. There were no significant treatment effects in any of the prespecified subgroups. The benefit of adjunctive dexamethasone for all or any subgroup of patients with bacterial meningitis **thus remains unproven.**

Data from **2029 patients** from five trials were included in the analysis (**833 [41.0%] aged <15 years**).





Meningite batterica– Concetti terapeutici

Terapia di supporto

E.O & Es. Neurologico ripetuti – per segni di scompenso cardiocircolatorio, metabolico e per comparsa di segni di complicanze neurologiche

Indagini di laboratorio – Azotemia/Creatinina;
Elettroliti sierici; bilancio idro-elettrolitico (SIADH);
Emocromo e indici emocoagulativi

“As needed” – per presenza di shock; convulsioni

PROGNOSI

MORTALITA' 5-10%

SEQUELE NEUROLOGICHE 10-20%

- ritardo mentale
- sordità neurosensoriale
(30% delle forme pneumococciche
10% delle forme meningococciche
5-15% delle forma da HIB)
- epilessia
- Idrocefalo

SEQUELE NEUROCOMPORAMENTALI (anche sottili) 30-40%

MENINGITE ASETTICA

AGENTI EZIOLOGICI PIÙ COMUNI

- ✓ **Enterovirus (coxackie, echo, polio) più comuni**
- ✓ **Virus varicella, morbillo, rosolia, v. della parotite**
- ✓ **Virus influenzali e parainfluenzali**

- ✓ **Borrelia species e B. burgdorferi**
- ✓ **Mycoplasma**

FATTORI ASSOCIATI

Stagionalità

Condizioni geografiche e climatiche,

Contatto con animali

Fattori patogeno-specifici

Major causes of aseptic meningitis in children

	Common	Uncommon	Rare
Infectious causes			
Viruses	Enteroviruses: Polioviruses Echoviruses Coxsackieviruses Numbered enteroviruses	Mumps HIV	Respiratory viruses: Adenovirus Influenza Parainfluenza
	Herpes simplex virus type 2* Arboviruses: Eastern and Western equine encephalitis St. Louis encephalitis La Crosse (California) encephalitis West Nile		Lymphocytic choriomeningitis virus Measles Parvovirus B19 Rotavirus Herpes viruses: Herpes simplex virus type 1 Human herpes virus 6 Epstein-Barr virus Varicella zoster Cytomegalovirus Arboviruses: Powassan virus
Bacteria	<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme disease)* Partially treated bacterial meningitis*	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> * Parameningeal infection (epidural, subdural abscess)*	<i>Bartonella</i> sp (cat scratch disease)* Syphilis* <i>Leptospira</i> sp* <i>Brucella</i> * <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * <i>Rickettsia</i> *
Fungi		<i>Cryptococcus</i> * <i>Coccidioides</i> * <i>Histoplasma</i> * <i>Blastomyces</i> *	<i>Candida</i> spp* <i>Aspergillus</i> spp* <i>Sporothrix schenckii</i> *
Parasites			<i>Taenia solium</i> (cysticercosis)* <i>Trichinella spiralis</i> * <i>Toxoplasma gondii</i> *
Noninfectious causes			
Drugs	Ibuprofen Trimethoprim-sulfamethoxazole Other NSAIDs Pyridium (phenazopyridine) Anti-CD3 monoclonal antibody Azathioprine		
Malignancy	Lymphoma* Leukemia*		
Autoimmune	Sarcoid* Behcet's disease* Systemic lupus erythematosus*		
Other causes	Epidermoid cyst* Postvaccination Heavy metal poisoning* Intracranial hemorrhage*		

VIRUSES

Enteroviruses (coxsackievirus, echovirus, poliovirus, enterovirus)
Arboviruses: Eastern equine, Western equine, Venezuelan equine, St. Louis encephalitis, Powassan and California encephalitis, West Nile virus, Colorado tick fever
Herpes simplex (types 1, 2)
Human herpesvirus type 6
Varicella-zoster virus
Epstein-Barr virus
Parvovirus B19
Cytomegalovirus
Adenovirus
Variola (smallpox)
Measles
Mumps
Rubella
Influenza A and B
Parainfluenza
Rhinovirus
Rabies
Lymphocytic choriomeningitis
Rotaviruses
Coronaviruses
Human immunodeficiency virus type 1

BACTERIA

Mycobacterium tuberculosis
Leptospira species (leptospirosis)
Treponema pallidum (syphilis)
Borrelia species (relapsing fever)
Borrelia burgdorferi (Lyme disease)
Nocardia species (nocardiosis)
Brucella species
Bartonella species (cat-scratch disease)
Rickettsia rickettsii (Rocky Mountain spotted fever)
Rickettsia prowazekii (typhus)
Ehrlichia canis
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Chlamydia trachomatis
Chlamydia psittaci
Chlamydia pneumoniae
Partially treated bacterial meningitis

BACTERIAL PARAMENINGEAL FOCUS

Sinusitis
Mastoiditis
Brain abscess
Subdural-epidural empyema
Cranial osteomyelitis

FUNGI

Coccidioides immitis (coccidioidomycosis)
Blastomyces dermatitidis (blastomycosis)
Cryptococcus neoformans (cryptococcosis)
Histoplasma capsulatum (histoplasmosis)
Candida species
Other fungi (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Clado*
Drechslera hawaiiensis, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Petriei*
Sporotrichum schenckii, *Ustilago* species, *Zygomycetes*)

PARASITES (EOSINOPHILIC)

Angiostrongylus cantonensis
Gnathostoma spinigerum
Baylisascaris procyonis
Strongyloides stercoralis
Trichinella spiralis
Toxocara canis
Taenia solium (cysticercosis)
Paragonimus westermani
Schistosoma species
Fasciola species

PARASITES (NONEOSINOPHILIC)

Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)
Acanthamoeba species
Naegleria fowleri
Malaria

POSTINFECTIOUS

Vaccines: rabies, influenza, measles, poliovirus
Demyelinating or allergic encephalitis

SYSTEMIC OR IMMUNOLOGICALLY MEDIATED

Bacterial endocarditis
Kawasaki disease
Systemic lupus erythematosus
Vasculitis, including polyarteritis nodosa

Sjögren syndrome
Mixed connective tissue disease
Rheumatoid arthritis
Behçet syndrome
Wegener granulomatosis
Lymphomatoid granulomatosis
Granulomatous arteritis
Sarcoidosis
Familial Mediterranean fever
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

MALIGNANCY

Leukemia
Lymphoma
Metastatic carcinoma
Central nervous system tumor (e.g., craniopharyngioma, glioma, ependymoma, astrocytoma, medulloblastoma, teratoma)

DRUGS

Intrathecal infections (contrast media, serum, antibiotics, antineoplastic agents)
Nonsteroidal antiinflammatory agents
OKT3 monoclonal antibodies
Carbamazepine
Azathioprine
Intravenous immune globulins
Antibiotics (trimethoprim-sulfamethoxazole, sulfasalazine, ciprofloxacin, isoniazid)

MENINGITE ASETTICA

PRESENTAZIONE CLINICA

- **Febbre**
- **Cefalea**
- **Vomito**
- **Presenza di segni meningei**
- **Scarsa compromissione generale**
- **Talvolta comparsa di esantemi**

MENINGITE ASETTICA

DIAGNOSI

- **Esame del liquor**
- **Sierologia su sangue e su liquor**
- **PCR virali su liquor**

Cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infection

	Glucose (mg/dL)		Protein (mg/dL)		Total white blood cell count (cells/microL)		
	<10*	10 to 45*	>250 ^Δ	50 to 250 [◇]	>1000	100 to 1000	5 to 100
More common	Bacterial meningitis	Bacterial meningitis	Bacterial meningitis	Viral meningitis Nervous system Lyme disease (neuroborreliosis) Neurosyphilis	Bacterial meningitis	Bacterial or viral meningitis TB meningitis	Early bacterial meningitis Viral meningitis Neurosyphilis TB meningitis
Less common	TB meningitis Fungal meningitis	Neurosyphilis Some viral infections (such as mumps and LCMV)	TB meningitis		Some cases of mumps and LCMV	Encephalitis	Encephalitis

LCMV: lymphocytic choriomeningitis virus; TB: tuberculosis
 * <0.6 mmol/L.
 • 0.6 to 2.5 mmol/L.
 Δ >2.5 g/L.
 ◇ 0.5 to 2.5 g/L.

Esame chimico fisico del liquor:
 Glucosio N (in alcuni casi liev. ↓)
 Proteine N o ↑
 Leucociti ↑ (prima polimorfonucleati poi mononucleati)

MENINGITE ASETTICA

TERAPIA

- Solo sintomatica
- Acyclovir nelle infezioni da HSV

PROGNOSI

- Generalmente buona, ma dipende da severità del quadro, dalla causa e dall'età.