

## Società scientifiche

### MENINGITI BATTERICHE

#### Linee guida dell'Infectious Diseases Society of America

Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha pubblicato le linee guida per la diagnosi e il trattamento delle meningiti batteriche (Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267).

L'IDSA discute alcuni importanti problemi sull'argomento.

1. *Trattamento iniziale.* Secondo l'IDSA il trattamento iniziale delle meningiti batteriche dipende: a) dal precoce riconoscimento della sindrome meningea, b) dalla rapida valutazione diagnostica e c) dai provvedimenti terapeutici adottati d'urgenza e dai trattamenti aggiuntivi.

In caso di sospetto di meningite batterica acuta deve essere eseguita un'emocoltura e deve essere immediatamente eseguita una puntura lombare per determinare se i caratteri del liquor confermano la diagnosi clinica. L'IDSA ricorda che in alcuni casi può essere eseguita una puntura lombare di urgenza, anche se la diagnosi di meningite batterica è probabile, a motivo del sospetto di presenza di una massa endocranica o di altra causa di aumento della pressione liquorale; in queste eventualità, prima di eseguire la puntura lombare si esegue una tomografia computerizzata (TC) del cranio; deve essere peraltro rimarcato che, in questi casi, può crearsi un significativo intervallo tra la diagnosi di meningite batterica e l'inizio di appropriata terapia. L'IDSA sottolinea che un ritardo nell'inizio della terapia determina un potenziale aumento della morbilità e della mortalità qualora il paziente abbia effettivamente una meningite batterica. In queste evenienze la scelta di un trattamento empirico si basa sull'età del paziente e su varie condizioni patologiche predisponenti la meningite. Deve essere notato, secondo l'IDSA, che il risultato dell'emocoltura e della colorazione con il Gram del sedimento liquorale possono essere modificati dal trattamento iniziato prima della puntura lombare. Comunque, in questi casi, il reperto dell'emocoltura prelevata prima del trattamento e le caratteristiche del liquor (aumento dei leucociti e delle proteine e diminuzione del glucosio) possono confermare o no la diagnosi.

Nei pazienti nei quali l'esame con il Gram del sedimento liquorale è risultato positivo può essere iniziata una terapia mirata. Nei bambini di età superiore a 1 anno l'IDSA consiglia di adoperare la vancomicina associata a ceftriaxone o cefotaxima, eventualmente in base al risultato della colorazione con il Gram, con l'aggiunta di ampicillina in presenza di batteri Gram-positivi.

2. *Quando eseguire una TC del cranio, prima della puntura lombare.* L'IDSA ricorda che le complicanze della puntura lombare possono andare da modesto lieve disagio del paziente a grave ernia del tronco cerebrale che può presentarsi se è molto elevata la pressione endocranica. Nei pazienti con lesioni endocraniche occupanti spazio si crea un gradiente di pressione con un disloccamento verso il basso del cervello e del tronco cerebrale che può essere accentuato dalla puntura lombare provocandone l'erniazione. La frequenza di questa complicanza varia dall'1 al 6%.

Il quadro clinico associato ad anomalie rilevate alla TC del cranio è più frequente nei pazienti di 60 anni e oltre, in quelli con storia di malattie cerebrali (ictus, infezioni focali, masse endocraniche), in trattamento immunodepressivo, con storia di convulsioni fino a 1 settimana prima della puntura lombare o con abnormi reperti neurologici.

3. *Le prove diagnostiche specifiche per determinare l'etiologia della meningite.* L'IDSA fornisce i seguenti dati: 1) pressione liquorale da 200 a 500 mm H<sub>2</sub>O, con valori minori nei neonati e nei bambini, 2) liquor torbido per la presenza di leucociti, eritrociti, batteri e/o proteine, 3) nei pazienti non trattati la conta dei leucociti varia di solito da 1000 a 5000 cellule/mm<sup>3</sup>, ma può anche oscillare da <100 a >10.000 cellule/mm<sup>3</sup>; i neutrofilari variano dall'80 al 95%, ma circa il 10% dei pazienti può presentare oltre il 50% di linfociti o monociti, 4) la glicorachia è <40 mg/dL in circa il 50-60% dei pazienti, con rapporto glicorachia/glicemia ≤0,4; questo dato offre una sensibilità dell'80% e una specificità del 90% nei bambini di oltre 2 mesi di età; nei neonati a termine il rapporto ≤0,6 è considerato patologico; 5) la concentrazione liquorale di proteine è aumentata nella quasi totalità dei casi; 6) la liquorcoltura è positiva nel 70-85% dei pazienti prima del trattamento antibiotico.

Poiché gli esami colturali richiedono fino a 48 ore per fornire un risultato, è necessario ricorrere ad altre prove diagnostiche più rapide.

*Colorazione di Gram* del sedimento centrifugato del liquor. Con questo metodo è possibile una rapida e accurata identificazione del batterio in causa nel 60-90% dei casi di meningite batterica acquisita in comunità, con una specificità di oltre il 97%. L'IDSA sottolinea che la possibilità di dimostrare la presenza del batterio con il Gram è in rapporto con la concentrazione dei batteri nel liquor e anche con la specie batterica, raggiungendo il 90% con *Streptococcus pneumoniae*, l'86% con *Hemophilus influenzae*, il 75% con *Neisseria meningitidis*, il 50% con bacilli Gram-negativi e circa il 33% con *Listeria monocytogenes*. Nei pazienti che hanno già iniziato un trattamento antibiotico la positività del risultato di questo metodo può essere ridotta di circa il 20%.

*Agglutinazione al latex.* È una prova di semplice esecuzione, che non richiede particolare attrezzatura e che fornisce un risultato in meno di 15 min. La sensibilità varia secondo il patogeno: 78-100% per *H.influenzae* tipo b, 67-100% per *S.pneumoniae*, 69-100% per *Streptococcus agalactiae* e 50-93% per *N.meningitidis*. Tuttavia un risultato negativo non esclude una meningite causata da uno specifico patogeno.

A questo punto l'IDSA ha avvertito il dovere di segnalare recenti rilievi che hanno sottoposto a critica questa metodica a seguito di osservazioni di alcuni risultati falsamente positivi che hanno comportato trattamenti e ricoveri non necessari e di bassa sensibilità (soltanto del 7%) in pazienti con reperto liquorale nettamente patologico. L'IDSA riferisce che, a motivo di queste osservazioni, il Practice Guideline Committee non consiglia il test del latex di routine e conclude che questa prova può conservare valore nei pazienti già trattati con antibiotici e nei quali liquorcoltura e colorazione con Gram sono negative.

*Prova del limulus.* È una prova che utilizza il lisato preparato dal granchio reale *Limulus polyphemus* e che è adoperata in caso di sospetta meningite da Gram-ne-

gativi; è risultato che questa prova, corettamente eseguita, consente di identificare circa  $10^3$  batteri Gram-negativi per mL di liquor e di rivelare la presenza di endotossine nel campione in esame. La sensibilità della prova si colloca intorno al 90%, la specificità intorno al 99%. Va sottolineato che la prova non consente la distinzione tra diversi Gram-negativi e che non sembra offrire una sufficiente sensibilità nello screening della meningite da Gram-negativi dei neonati. In conclusione l'IDSA non consiglia questa metodica come prova di routine nella meningite batterica.

**Reazione polimerasica a catena (PCR:** "polymerase chain reaction"). È utilizzata per l'amplificazione del DNA nei pazienti con meningite causata dai più comuni patogeni (*N.meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H.influenzae* tipo b, *S.agalactiae* e *L.monocytogenes*). Specificità e sensibilità si collocano oltre il 90%. Ricorrendo all'uso di una larga base di primer la sensibilità ha raggiunto il 100%, la specificità il 98.2%, il valore predittivo positivo il 98,2% e il valore predittivo negativo il 100%. Pertanto, secondo l'IDSA, la PCR può essere utile per escludere la diagnosi di meningite batterica, consentendo di iniziare o di sospendere un trattamento.

**4. Prove di laboratorio per distinguere una meningite batterica da una virale.** È stato rilevato che una glicorachia  $<34$  mg/dL, un rapporto glicorachia/glicemia  $<0,23$ , una proteinorachia  $>220$  mg/dL, una conta di leucociti  $>2000/\text{mm}^3$  o una conta di neutrofili  $>1180/\text{mm}^3$  nel liquor, depongono per un'etiologia batterica con una certezza  $\geq 99\%$ . Secondo l'IDSA, tuttavia, questi parametri non dovrebbero essere usati per decidere l'inizio di un trattamento antibiotico nel singolo paziente e si dovrebbe ricorrere ad altre prove.

**Misura della concentrazione del lattato.** Nonostante che alcuni studi abbiano indicato che una concentrazione di lattato  $>4,2$  mmol/L nel liquor deponga per una meningite batterica con sensibilità del 96%, specificità del 100%, valore predittivo positivo del 100% e valore predittivo negativo del 97%, altri fattori come ipossia/ischemia cerebrale, glicolisi anaerobica, danno vascolare e il metabolismo dei leucociti liquorali, possono fare aumentare il lattato nel liquor. Pertanto l'IDSA non consiglia questo esame nei pazienti con meningite acquisita in comunità, riservandolo solamente per la diagnosi di meningite batterica nei pazienti che hanno avuto un intervento neurochirurgico; in queste circostanze può essere iniziato un trattamento antibiotico empirico se il lattato nel liquor è uguale o superiore a 4,0 mmol/L, in attesa dei risultati di ulteriori esami.

**Proteina C-reattiva (CRP).** L'IDSA ricorda che la misura della concentrazione nel siero della CRP è ritenuta utile nella diagnosi di meningite batterica; tuttavia sono state osservate ampie variazioni sia nella sensibilità che nella specificità. La CRP è stata anche misurata nel liquor per distinguere una meningite batterica da una

virale; in questo caso la sensibilità ha oscillato tra il 18 e il 100%, mentre la specificità ha presentato variazioni dal 75 al 100%. Secondo l'IDSA la misura della CRP nel siero potrebbe essere utile quando i reperti liquorali depongono per una meningite, ma la colorazione con il Gram è negativa e il medico sta prendendo in considerazione la sospensione della terapia ritenendo che una normale CRP nel liquor abbia elevato valore predittivo negativo di meningite batterica.

**Concentrazione della procalcitonina.** L'IDSA riporta i risultati di alcuni studi che hanno segnalato una sensibilità del 94-100% e una specificità del 100% della misura di questo polipeptide nel siero nella diagnosi di meningite batterica. Peraltro l'osservazione di risultati falsamente negativi, unitamente alla non sempre agevole disponibilità del metodo, inducono l'IDSA a non consigliarlo al momento attuale.

**PCR.** Questa terapia si è dimostrata utile nella diagnosi di meningite da enterovirus. In questi casi è stata adoperata la PCR in transcrittasi inversa (RT-PCR) che si è dimostrata più sensibile dalla coltura del virus, con sensibilità tra 86 e 100%, comportando inoltre, per la sua esecuzione, un tempo notevolmente ridotto.

**5. Ruolo dell'aggiunta di desametasone alla terapia.** L'uso del desametasone in alcuni pazienti con meningite batterica si basa sui risultati ottenuti in esperimenti su animali che hanno dimostrato l'importanza della risposta infiammatoria degli spazi subaracnoidei nella patogenesi della meningite batterica e nell'influenzarne la morbilità e la mortalità. Si ritiene che l'attenuazione di questa risposta mediante desametasone possa ridurre efficacemente le conseguenze della malattia, come edema cerebrale, aumento della pressione endocranica, alterazione del flusso ematico cerebrale, vasculite cerebrale e danno neuronale, tutti danni che sono mediati da citochine infiammatorie.

**6. Antibiotici consigliati in rapporto al patogeno identificato o sospettato.**

a) *S.pneumoniae*: vancomicina più una cefalosporina di 3<sup>a</sup> generazione; in alternativa meropenem o fluorochinoloni.

b) *N.meningitidis*: cefalosporina di 3<sup>a</sup> generazione; in alternativa penicillina G, ampicillina, cloramfenicolo, aztreonam, fluorochinoloni.

c) *L.monocytogenes*: ampicillina, penicillina G; in alternativa trimetoprim-sulfametossazolo, meropenem.

d) *S.agalactiae*: ampicillina, penicillina G; in alternativa cefalosporina di 3<sup>a</sup> generazione.

e) *H.influenzae*: cefalosporina di 3<sup>a</sup> generazione; in alternativa cloramfenicolo, cefepima, meropenem, fluorochinoloni.

f) *Escherichia coli*: cefalosporina di 3<sup>a</sup> generazione; in alternativa cefepima, meropenem, aztreonam, fluorochinoloni, trimetoprim-sulfametossazolo.



William Osler

## Osler e le due dita del medico

Un dito in gola e l'altro nel retto: ecco il buon diagnosta.

William Osler