

P

PREVENZIONE

La temibile meningite: fare chiarezza

Vincenzo Russo

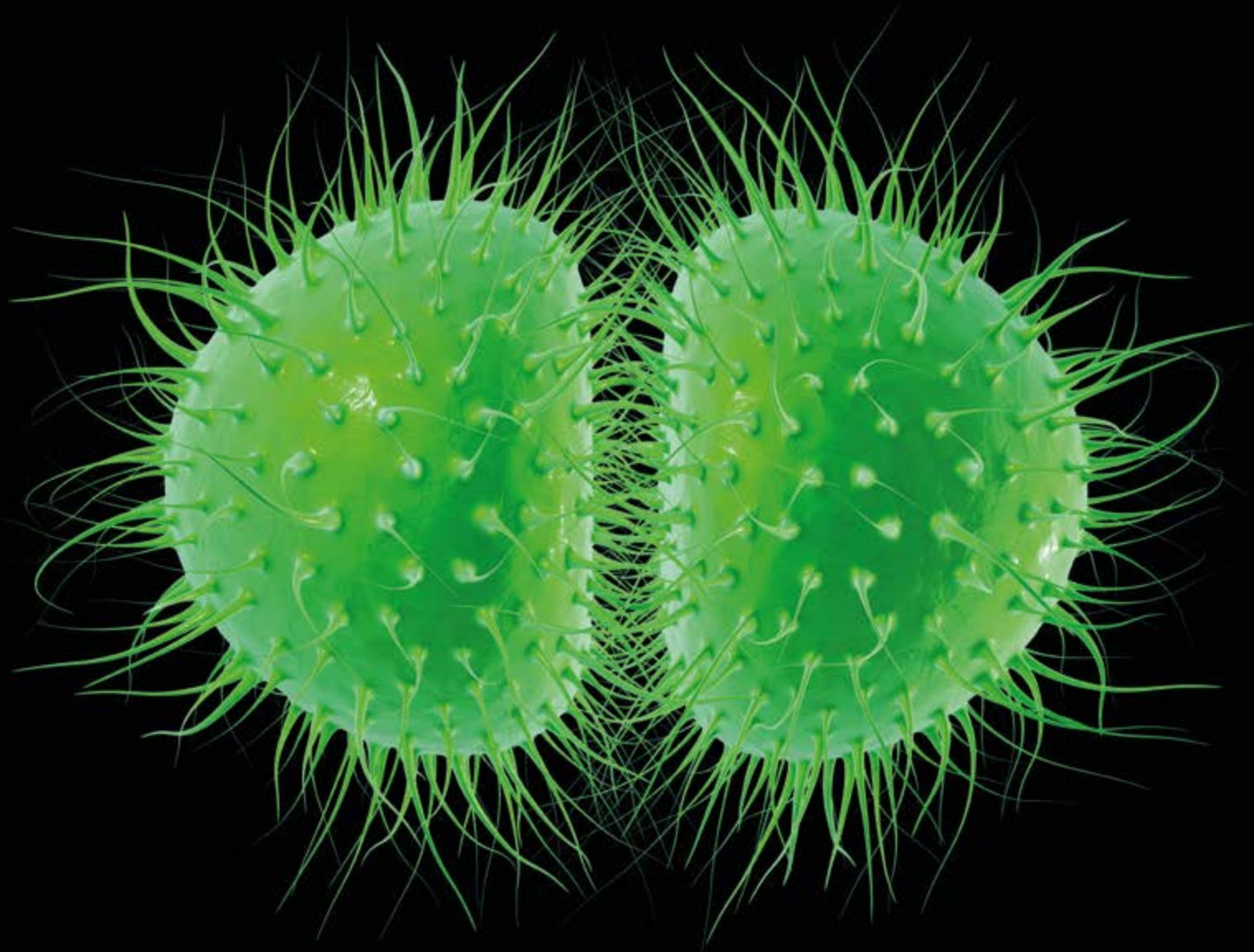
La meningite meningococcica si manifesta sporadicamente o con epidemie più frequentemente nel corso delle stagioni fredde o all'inizio della primavera; è diffusa in tutto il mondo ma con più elevata incidenza in Africa subsahariana dove, non a caso, il numero dei portatori sani è particolarmente elevato. Nel secolo scorso le epidemie più gravi sono avvenute proprio in Africa con andamento ciclico di 8-10 anni, provocate prevalentemente dal meningococco di tipo A (quasi assente in Europa ed in Italia), mentre nelle altre parti del mondo e, soprattutto in Europa, l'andamento ciclico è stato più lento, ogni 20 anni circa e con la prevalenza dei ceppi B e C. In questi ultimi decenni però in molti Paesi africani i casi sembrano essere costanti negli anni con la scomparsa delle ondulazioni cicliche.

Nel mondo l'incidenza annua della meningite meningococcica è di 0.5-5 casi per 100.000 abitanti, nel nostro Paese di 0.3-0.6 per 100.000 abitanti, inferiore alla media europea; è inoltre basso il numero dei contagi da soggetto malato a soggetto sano, meno del 2%

del numero totale, perché la fonte di contagio abituale sono i portatori sani (solo nello 0,5 % dei casi la meningite è trasmessa da soggetti affetti dalla malattia).

I portatori sani in Italia sono circa il 10-15% della popolazione, mentre in altre parti del mondo (Africa subsahariana) oltre il 20% ed è proprio in questi luoghi che avvengono le epidemie più significative favorite anche dal sovraffollamento e dalla promiscuità ambientale.

L'agente infettante è il meningococco (*Neisseria meningitidis*), un batterio gram negativo, di forma ovoidale o sferica, non mobile, asporigeno, spesso capsulato, che si dispone a coppia tipica « a chicco di caffè » e si trova in genere nel faringe e nel naso dei portatori sani ma anche all'interno dei fagociti che possono essere i veicoli mediante i quali il meningococco entra nel torrente circolatorio e coinvolge altri organi (sepsi, polmonite, meningite ecc.). Questo evento viene favorito quando la mucosa delle vie aeree superiori è infiammata e permeabile: rino-faringiti, sindromi influenzali ecc.



In ambiente esterno il meningococco è molto labile, inattivato facilmente dagli agenti chimici e fisici mediante rapida autolisi. Sulla base della disposizione dei polisaccaridi, posti sulla parete del meningococco, si distinguono 13 sierogruppi: A-B-C-Y-W135 ecc. Inoltre sulla parete batterica esistono antigeni somatici, il lipo-oligosaccaride (LOS), in base ai quali si identificano almeno 12 sierotipi; ulteriori sierotipi sono tipizzati da altri antigeni posti sulla membrana batterica esterna.

Il ruolo del LOS, molto simile a quello degli enterobatteri gram negativi, sembra essere la causa di quel quadro clinico, rapidamente progressivo, comune alle sepsi endotossiniche che alcuni pazienti presentano nel corso di infezioni invasive da meningococco (sepsi, meningiti) fino allo shock endotossinico che determina l'exitus nel 10-15 % dei casi in 24-48 ore.

Dal 1994 il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità ha attivato un sistema di sorveglianza riguardante le meningiti batteriche e dal 2007 è dedicato in particolare alle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed haemophilus. Lo scopo è quello d'identificare e comparare le caratteristiche fenotipiche e genotipiche di questi microrganismi in Italia e negli altri Paesi europei e di pianificare l'eventuale vaccino-profilassi.

Questo sistema di sorveglianza ha segnalato in Italia 163 casi di malattia invasiva da meningococco nel 2014, pari a 0,27 casi su 100.000 abitanti; l'incidenza è sovrapponibile a quella dei due anni precedenti (rispettivamente 0,23 nel 2012 e 0,29 nel 2013). In questo triennio, in tutte le Regioni, il numero dei casi è sostanzialmente stabile con piccole variazioni statisticamente non significative. Nel 2015 i dati provvisori fino a settembre segnalavano un aumento dei casi di meningococco C soprattutto in giovani adulti: 21 casi tra i 18 e i 34 anni di età, di cui 17 in Toscana. Anche in Lombardia sembrava esserci un lieve aumento dei casi: 30 nel 2011, 34 nel 2012, 42 nel 2013, 45 nel 2014. Per quanto riguarda l'età l'incidenza è maggiore tra 0 e 4 anni, in particolare nel primo anno

di vita dove si superano i 4 casi per 100.000 abitanti con netta prevalenza del meningococco di tipo B, per rimanere elevata fino alla fascia di 15-24 anni con prevalenza del C ed Y.

L'analisi dei casi per sierogruppo evidenzia il meningococco B più frequente seguito dal C e dal Y come riportato dalla tabella sottostante dove si evidenzia la percentuale dei vari sierogruppi di meningococco nel numero assoluto di casi in Italia dal 2011 al 2014 (Istituto Superiore di Sanità).

	2011	2012	2013	2014
Meningococco B	65	51	48	48
Meningococco C	17	30	31	31
Meningococco Y	14	17	16	13

Sulla base di recenti dati epidemiologici, pubblicati nel Gennaio 2017, il Ministero della Salute ha dichiarato che non esiste alcuna situazione epidemica in Italia. Nel 2016 sono stati notificati 178 casi di meningite meningococcica con un modesto aumento rispetto al triennio 2012-2014 ma in lieve diminuzione riguardo al 2015.

Queste variazioni sono dovute ad una trasmissione più elevata in Toscana rispetto al resto d'Italia dove la situazione è costante per quanto riguarda i casi da meningococco C negli adulti. Da sottolineare inoltre che nel 2016 il numero totale delle meningiti batteriche è in diminuzione rispetto ai due anni precedenti: 1376 nel 2016, 1815 nel 2015, 1479 nel 2014, soprattutto per una riduzione dei casi di pneumococco ed emofilo.

Nel 2016 sono stati notificati 940 casi di meningite pneumococcica, 98 deceduti (10%), 178 casi da meningococco, 21 deceduti (12 %); 51 casi da meningococco C, 13 deceduti (23%). Negli ultimi quattro anni il meningococco di tipo C, il più letale, ha causato 36 decessi su una popolazione di 65 milioni di persone. Questi dati servono a far comprendere l'entità della situazione epidemiologica senza sottovalutare l'importanza dei nuovi casi di meningite e degli eventuali interventi tempestivi ma neppure enfatizzare i casi sporadici di decesso come purtroppo sta avvenendo ultimamente con i mezzi di informazione.

Situazione in Toscana

A seguito dei casi di meningite meningococcica di tipo C a partire dal 2015, anche nella fascia più adulta della popolazione, la Regione Toscana ha introdotto alcune modifiche aggiuntive al calendario regionale, promuovendo la vaccinazione gratuita per i nuovi nati dal 13° al 15° mese di vita, per i ragazzi già vaccinati nella fascia di età tra 9 e 20 anni e per i soggetti a rischio (patologie concomitanti o particolari condizioni ambientali). Inoltre ha promosso alcune misure temporanee fino a giugno 2017 per vaccinare gratuitamente in alcune aree a rischio e, su richiesta, persone di età compresa tra 20 e 45 anni, studenti fuori sede, soggetti sottoposti a profilassi antibiotiche perché a contatto con casi di meningite ecc. Inoltre a coloro che si recano in Toscana, nelle aree maggiormente interessate da casi di meningococco C per viaggi di lavoro o soggiorni turistici, il Ministero della Salute non ritiene necessario fornire specifiche raccomandazioni.

Quali tipi di vaccini sono disponibili.

Vaccini « coniugati », preparati legando alcune proteine ai polisaccaridi della parete del meningococco per aumentare l'efficacia del vaccino soprattutto nei primi mesi di vita. Tra questi sono disponibili il

vaccino contro il sierotipo B e C, utilizzabile in età pediatrica e vaccini tetravalenti contro i sierotipi A, C, W135 e Y da utilizzare dopo i primi 12 mesi. Vaccini « polisaccaridici » contro i sierotipi A, C, W135, Y da somministrare dopo i 2 anni di età, perché non in grado di stimolare il sistema immunitario nei bambini più piccoli, pertanto utilizzabili negli adolescenti e negli adulti. Tutti i vaccini esistenti, costituiti da batteri inattivati, si somministrano per via intramuscolare e non hanno alcuna controindicazione salvo la possibilità di allergie alle sostanze costituenti nei soggetti predisposti; nei giorni successivi all'inoculazione può insorgere lieve dolenzia locale.

Nel Gennaio 2017 il Ministero della Salute, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'AI-FA Agenzia Italiana del Farmaco, ha pubblicato il Piano Sanitario di Prevenzione Vaccinale per il periodo 2017-2019 nel quale le vaccinazioni anti-meningococco, « raccomandate » e non obbligatorie, sono offerte gratuitamente a specifiche fasce di popolazione che sono poi quelle a maggior rischio d'infezione, in particolare:

ai bambini nel corso del primo anno di vita: 3 dosi al 3°, 4°, 6° mese e una dose richiamo al 13° mese contro il meningococco B mediante vaccino coniugato.

- ai bambini dopo il primo anno di vita: due dosi al 13° e 15° mese contro il meningococco C mediante vaccino coniugato.
- agli adolescenti, sia che siano stati vaccinati per il meningococco C, sia a coloro mai vaccinati mediante vaccino coniugato tetravalente.
- fortemente raccomandato il vaccino coniugato tetravalente anche a categorie a rischio perché affette da patologie predisponenti (talassemie, diabete mellito, malattie epatiche croniche, immunodeficienze congenite o acquisite, asplenie ecc) o a soggetti in particolari condizioni ambientali (militari, ragazzi in ambiente scolastico, dormitori, lattanti in asili nido, coloro che si recano in Regioni nel

mondo dove è elevata l'incidenza di malattie meningococciche invasive ecc.).

Il richiamo vaccinale è fondamentale per mantenere elevata la protezione immunitaria nei confronti del meningococco; se in una popolazione vi sono molti soggetti vaccinati si limita la circolazione del batterio proteggendo anche le fasce di popolazione più vulnerabili quali anziani, bambini ancora non vaccinati e soggetti con patologie a rischio.

E veniamo ad oggi, il Consiglio dei Ministri ha approvato il 19.05.2017 un decreto legge contenente misure urgenti in materia di prevenzione vaccinale che tiene conto anche "degli obblighi assunti e delle strategie concordate a livello europeo e internazionale estendendo il novero delle vaccinazioni obbligate

in coerenza con il Piano nazionale di prevenzione vaccinale". Le vaccinazioni obbligatorie saranno 12 e tra queste anche l'anti-meningococcica B e C. Al fine di assicurare l'adempimento dell'obbligo delle vaccinazioni per l'iscrizione alle scuole dell'infanzia (0-6 anni) sarà necessario fornire la documentazione idonea per poter dimostrare le avvenute vaccinazioni o uno stato di immunizzazione del bambino.

Per concludere due considerazioni: la situazione epidemiologica in Italia e nel Mondo è rimasta sostanzialmente invariata negli anni, dunque niente allarmismi e la vaccinazione, secondo il piano del Ministero della Salute, è fortemente consigliata in quanto riduce drasticamente il numero dei soggetti contaminanti e contaminabili. ■

INFEZIONE MENINGOCOCCICA INVASIVA, ASPETTI CLINICI.

Se il meningococco, entrando nel torrente circolatorio, determina una semplice batteriemia transitoria e viene eliminato spontaneamente dal sistema immunitario dell'ospite, il quadro clinico può essere sovrapponibile a quello di una sindrome simil-influenzale. Se invece la batteriemia non si risolve e si complica con una sepsi, allora la sintomatologia si può aggravare a volte fino allo shock settico con un decorso rapidamente progressivo, causato sia dal rilascio di fattori batterici (endotossine), sia dalla risposta immunitaria dell'organismo. Meningococchi isolati da soggetti affetti da sepsi fulminanti liberano una quantità di endotossina maggiore rispetto a quella rilasciata dai ceppi isolati da pazienti con batteriemia transitoria.

Nella sepsi fulminante che si sviluppa in poche ore, senza segni o sintomi d'interessamento meningeo, è elevata la concentrazione di endotossine e citochine; in questi casi il coinvolgimento di molti organi è rapido. Ricordiamo ad esempio la sindrome di Waterhouse Friderichsen con apoplezia delle ghiandole surrenali per infarcimento emorragico, la coagulazione intravascolare disseminata con manifestazioni emorragiche ecc. La meningite meningococcica, come sintomatologia elettiva, avviene nei casi di modesta moltiplicazione batterica nel torrente circolatorio e con scarsa concentrazione citochimica. Si tratta di una leptomeningite perché ad essere infiammata è la leptomeninge, costituita dalle due meningi più interne: l'aracnoide e la pia madre, quest'ultima è a

diretto contatto con l'encefalo.

Il quadro clinico della sindrome meningea è costituito in genere da sintomi e segni costanti oltre alla febbre, quali la cefalea, prevalentemente nucale, il vomito indipendentemente dall'assunzione di cibo, denominato "a getto" perché non preceduto da nausea (vomito cerebrale), da alterazioni psico-motorie (stato di agitazione, deliri, allucinazioni, tremori, convulsioni, torpore fino al coma), da contratture muscolari: rigidità nucale, contrattura dei muscoli paravertebrali (atteggiamento in opistotono "a cane di fucile"), da altri segni di compromissione encefalica quali paralisi di nervi cranici, anisocoria, edema papillare, irregolarità del respiro e del ritmo cardiaco, bradicardia ecc. Un accenno alle meningiti neonatali che in genere hanno un agente batterico diverso da quelle da meningococco: vengono divise in forme ad insorgenza precoce e quelle ad insorgenza tardiva.

Nei bambini che presentano un quadro ad esordio precoce (entro qualche giorno dalla nascita) la sintomatologia è dominata dai segni e dai sintomi della sepsi, seguiti, tra il 7° e 15° giorno di vita, da quello della flogosi meningea; nella forma più tardiva i segni neurologici sono più evidenti. Le sepsi neonatali si presentano spesso con febbre, difficoltà respiratoria e tachipnea, cianosi, inappetenza, diarrea, ipotonia muscolare (attenzione alla "nuca ciondolante"), condizione opposta alla rigidità nucale), estroflessione delle fontanelle. Nei neonati tale quadro clinico polimorfo può rendere difficile l'orientamento diagnostico.

La diagnosi clinica di meningite meningococcica è agevole a quadro clinico conclamato, mentre può presentare delle difficoltà nelle prime fasi di malattia e nella prima infanzia. Emocolture ripetute e soprattutto la puntura lombare possono essere di-

rimenti per la diagnosi che deve essere tempestiva per intraprendere una efficace terapia antibiotica. Il liquor nelle fasi iniziali può avere una pressione nettamente aumentata (attenzione all'aspirazione troppo rapida!), torbido nell'aspetto per l'aumento dei globuli bianchi con riduzione della glicorrahchia e aumento della protidorrhachia.

L'esame batterioscopico evidenzia fino al 90% dei casi la presenza del meningococco; in caso di negatività si impone la ricerca degli antigeni solubili specifici nel liquor e nel siero. In fase precoce è importante la diagnosi differenziale con altre affezioni neurologiche soprattutto nei giovani quali ad esempio l'emorragia subaracnoidea: in questo caso avremo il meningismo senza la febbre e con un liquor ematico.

I pazienti, naturalmente ospedalizzati nei reparti di Malattie Infettive o di Terapia Intensiva e in regime di isolamento respiratorio, dovranno essere rapidamente trattati con idonea terapia antibiotica, scelta non tanto sulla sensibilità o resistenza agli antibiotici (il meningococco può essere penicillino-resistente, ma sempre sensibile alle cefalosporine di III generazione o ai carbapenemici) quanto sulla caratteristica dell'antibiotico a superare la barriera emato-encefalica.

Nella maggioranza dei casi dopo l'inizio della terapia antibiotica si assiste ad un miglioramento delle condizioni cliniche dopo qualche giorno. Il medico ha l'obbligo di redigere con urgenza la notifica di malattia infettiva agli organi competenti (ASL, Istituto Superiore di Sanità, Direzione Sanitaria). È prevista per i soggetti considerati "contatti" in ambiente familiare, scolastico, lavorativo, personale sanitario la profilassi-terapia che consiste nell'assunzione da una a poche dosi di un antibiotico per os.