

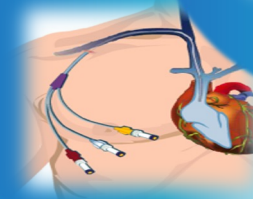
3° Edizione

Area Critica in Medicina Interna

12 Aprile 2025



Savona
Nh Darsena
Hotel



Dott.ssa Labate Laura

Dirigente Medico Ospedale San Paolo Savona
Malattie infettive

Dottorando presso IRCCS Policlinico San Martino

**Meningoencefaliti infettive:
approccio diagnostico terapeutico**

Conflitti interessi dichiarati: nessuno



Caso clinico 1

L.A.I: maschio M, età 15 anni

In PS per febbre, cefalea, nausea e vomito

All'EO petecchie arti inferiori

In PS somministrati 2 g ceftriaxone, 4 mg desametasone

-esami ematochimici: 14.710 GB (13.000 N), Hb 8.9 g/dl, 177.000

PLT, INR 1.21, fibrinogeno 884 mg/dl, PCR 397 mg/L, PCT 48

microg/L

-TC encefalo MDC: non lesioni ischemico/emorragiche

-PL: liquor torbido, >20.000 cc/mm³ (90% PMN), glicorrachia 12

mg/dl, proteinorrachia 2 g/L

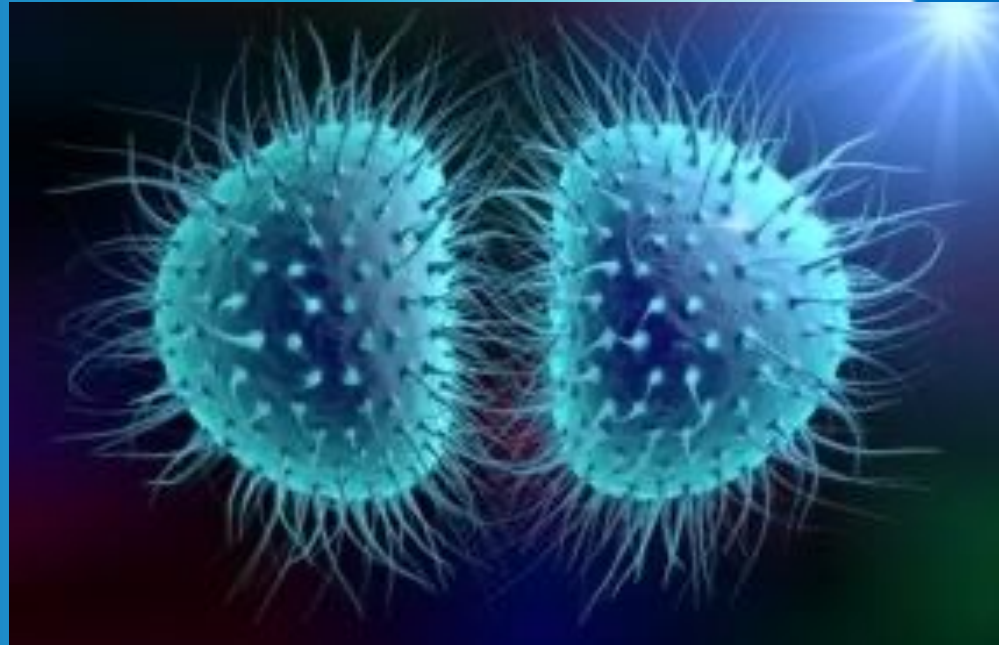
Pannello meningiti-encefaliti-> PCR positiva per *NEISSERIA*

MENINGITIDIS

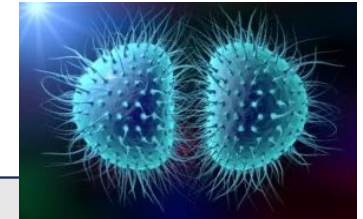
Terapia impostata: ceftriaxone 2g ogni 12h



MENINGITE BATTERICA ACUTA



MENINGITE BATTERICA ACUTA



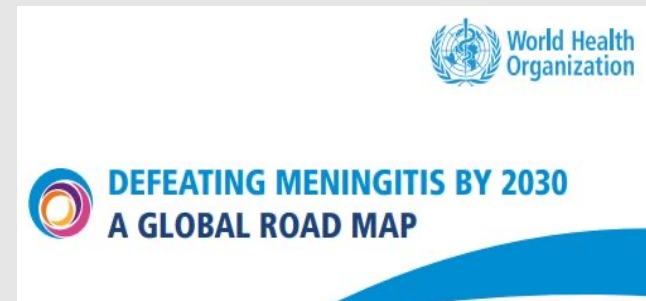
Definizione: infiammazione acuta delle meningi

Incidenza annuale di circa 2/100.000 abitanti USA, epidemiologia molto cambiata grazie a vaccinazioni (HiB, pneumococco, meningococco)-> prevalentemente colpiti adulti

Incidenza in Africa si avvicina a 2,5–25/100 000 per popolazione

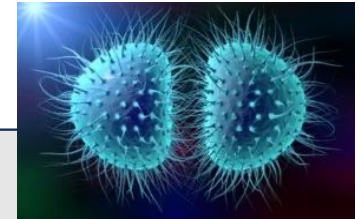
Table 1. Currently available vaccinations against meningitis-pathogens

Vaccine formulation	Vaccine name	Serotypes covered	Protein conjugate	Commercially available vaccine
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Polysaccharide	PPV-23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	NA	Pneumovax
Conjugate	PCV-7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM197 ^a	Prevenar
Conjugate	PCV-10	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F	Protein D, diphtheria toxoid, tetanus toxoid	Synflorax
Conjugate	PCV-10	1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F	CRM197	Pneumosil
Conjugate	PCV-13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F	CRM197	Prevenar 13
<i>Neisseria meningitidis</i>				
Conjugate	MenACWY	ACWY	CRM197, diphtheria toxoid	Menactra, Menveo Serum Institute of India (in development)
Polysaccharide	MPSV4	ACWY	NA	Menimmune
Conjugate	MenC	C	CRM197 or tetanus toxoid	Menitorix, NeisVac-C, Menjugate, Meningitec
Conjugate	Hib_MenCY-TT	CY, Hib	Tetanus toxoid	MenHibrix
Conjugate	Men A	A	Tetanus toxoid	MenAfriVac
Protein	Men B bivalent vaccine	B	Not used	Trumemba
Protein	4CMenB	B	Not used	Bexsero
<i>Haemophilus influenzae</i>				
Conjugate	Monovalent	Type b	CRM197	Menitorix, Pediacel

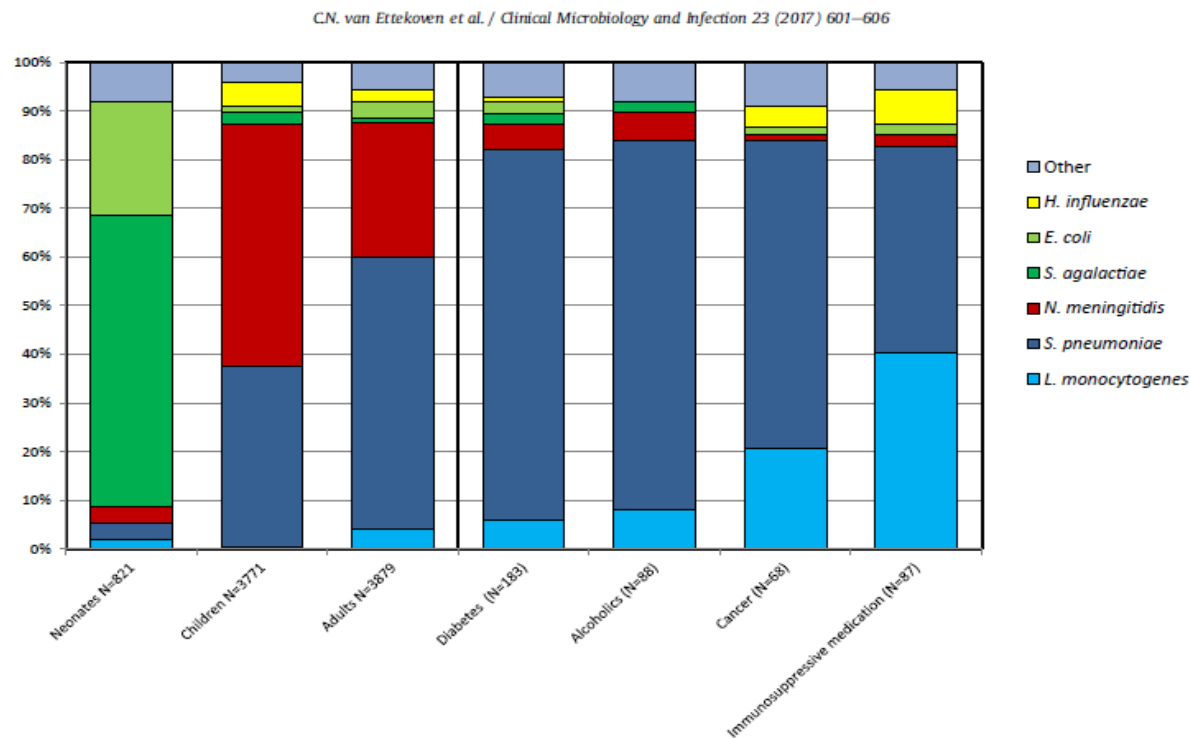


1. van de Beek, D. et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis Clinical Microbiology and Infection, Volume 22, S37 - S62

Eziologia



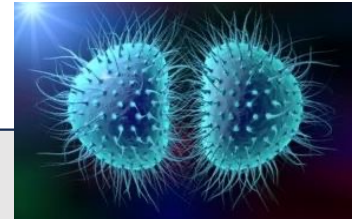
Diversa in base ad età e fattori di rischio



Patogeno più
frequente
*Streptococcus
pneumoniae* 53,8%,
*Neisseria
meningitidis* 21,3%

van Ettekovon CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):601-606. doi:10.1016/j.cmi.2017.04.019

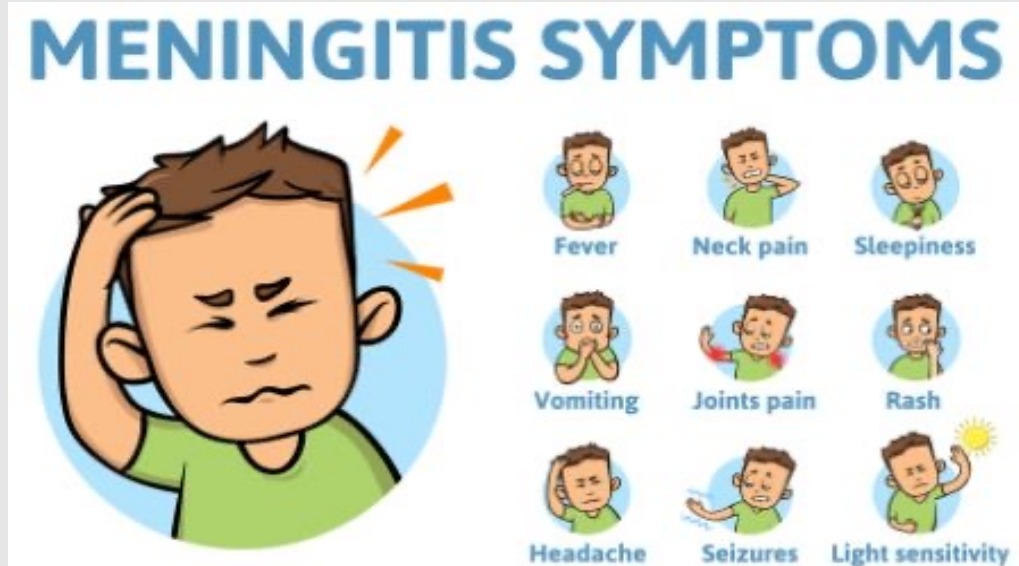
Diagnosi



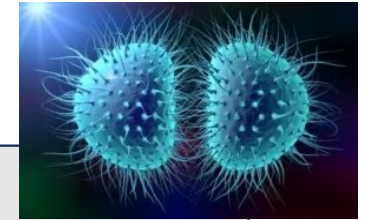
Clinica: varia in base a fascia di età
I neonati affetti da meningite batterica presentano spesso sintomi aspecifici.



La sensibilità e il valore predittivo negativo del segno di Kernig e Brudzinski sono bassi nella diagnosi di meningite e pertanto non contribuiscono alla diagnosi di meningite batterica



Diagnosi



Diagnostic accuracy of microbiological examination per causative organism of community-acquired bacterial meningitis without previous antibiotic therapy [1,10]

Pathogen	Sensitivity (%)					
	Blood culture	CSF Gram stain	CSF culture	CSF latex agglutination test	CSF PCR	CSF immunochromatography
<i>Haemophilus influenzae</i>	50–90	50	96	78–100	67–100	NA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	75	90	87	59–100	79–100	95–100
<i>Neisseria meningitidis</i>	40–60	70–90	82	22–93	91–100	NA
<i>Listeria monocytogenes</i>	10–75	25–35	NA	NA	NA	NA

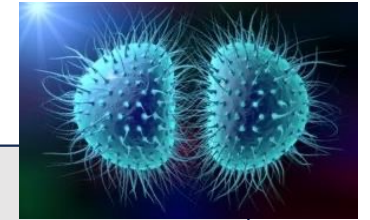
CSF, cerebrospinal fluid; PCR, polymerase chain reaction; NA, not applicable.

Puntura lombare: si valuta liquor in termini di pressione 12-20 cmH₂O, aspetto (torbido/limpido), cellularità (WBC<5/mmc), proteinorrachia (<0.45 g/L), acido lattico (normale 1-2.2 mmol/L), glicorrachia (2/3-60% della glicemia), gram, colturale, PCR.

Scarsa pleiocitosi in caso di TBC, immunodepressione o precedente tp ATB

Batterica: pressione aumentata, purulenta, cellularità > PMN, iperprotidorrachia, ipoglicorrachia, aumento lattati. (TBC liquor limpido, aumento linfociti, spiccate iperprotidorrachia e ipoglicorrachia)

Diagnosi



Controindicazioni assolute a PL: shock settico

Controindicazioni relative: coagulopatia e ascesso spinale

Quando fare TC encefalo è MANDATORIA prima di PL?



Aumento di pressione
intracranica

- GCS<10-12
- convulsioni nuova insorgenza
- segni neurologici focali esclusa paralisi nervi cranici
- papilledema
- sepsi grave e depressione cardiocircolatoria e respiratoria
- immunodepressione
- pregresse patologie SNC (ictus, emorragia, interventi chirurgici)

Terapia

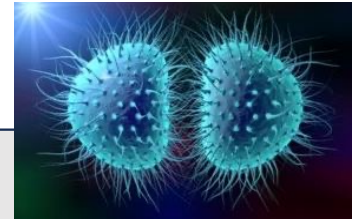


Empiric antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis according to the ESCMID guideline [10]

Patient group	Standard treatment		Intravenous dose
	Reduced <i>S. pneumoniae</i> antimicrobial sensitivity to penicillin	<i>S. pneumoniae</i> susceptible to penicillin	
Neonates <1 month old	Amoxicillin/ampicillin/penicillin plus cefotaxime, or amoxicillin/ampicillin plus an aminoglycoside		Age <1 week: cefotaxime 50 mg/kg q8 h; ampicillin/amoxicillin 50 mg/kg every 8 h; gentamicin 2.5 mg/kg every 12 h. Age 1–4 weeks: ampicillin 50 mg/kg every 6 h; cefotaxime 50 mg/kg every 6–8 h; gentamicin 2.5 mg/kg every 8 h; tobramycin 2.5 mg/kg every 8 h; amikacin 10 mg/kg every 8 h.
Age 1 month to 18 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Vancomycin 10–15 mg/kg every 6 h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 10 mg/kg every 12 h up to 600 mg/day; cefotaxime 75 mg/kg every 6–8 h; ceftriaxone 50 mg/kg every 12 h (maximum 2 g every 12 h).
Age >18 and <50 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Ceftriaxone 2 g every 12 h or 4 g every 24 h; cefotaxime 2 g every 4–6 h; vancomycin 10–20 mg/kg every 8–12 h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg every 12 h.
Age >50 years, or Age >18 and <50 years plus risk factors for <i>Listeria monocytogenes</i> ^a	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Cefotaxime or ceftriaxone plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Ceftriaxone 2 g every 12 h or 4 g every 24 h; cefotaxime 2 g every 4–6 h; vancomycin 10–20 mg/kg every 8–12 h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg every 12 h, amoxicillin or ampicillin 2 g every 4 h.

^a Diabetes mellitus, use of immunosuppressive drugs, cancer, and other conditions causing immunocompromise.

Terapia



E il desametasone?

Indicato in meningite da *S.pneumoniae* ed *H.influenzae*



1a dose subito prima (20 min) di inizio terapia ATB

Scopo è ridurre le sequele neurologiche, anche se in alcuni studi si è dimostrata efficacia nel ridurre anche la mortalità in caso di meningite pneumococcica.



0.15 mg/kg ogni 6h per 4 giorni

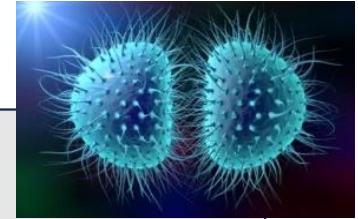
Terapia



Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	10–14 days
Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, moxifloxacin ^b	10–14 days
Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Vancomycin plus rifampicin, or	Vancomycin plus moxifloxacin ^b , linezolid	10–14 days
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.06 µg/mL)	Penicillin or ceftriaxone	Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol	7 days
Penicillin resistant (MIC ≥0.06 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7 days
<i>Listeria monocytogenes</i>			At least 21 days
<i>Haemophilus influenzae</i>			
β-Lactamase negative	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime plus meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, ^e fosfomicin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, ^e fosfomicin, ^e daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid ^f	Rifampicin, ^e fosfomicin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days

Meningite da meningococco: 48h dopo inizio terapia si può rimuovere isolamento droplets

Outcomes



-Mortalità del 16,9%

-Esito sfavorevole nel 45%-> a 12 mesi il 26,7% presentava perdita dell'udito, il 32,8% sintomi depressivi, il 31% cefalea persistente e il 53,4% aveva una bassa qualità della vita.

Fattori indipendentemente associati a un esito sfavorevole:

--età >70 anni aOR 4,64

--sesso maschile aOR 2,11

--IRC aOR 6,65

--porpora fulminante aOR 4,37

--segni neurologici localizzati aOR 3,72

--CID coagulazione intravascolare disseminata aOR 3,19

--**intervallo di tempo tra l'ospedalizzazione e la puntura lombare >1 giorno** aOR 2,94

---meningite da *S. pneumoniae* aOR 4,99



Caso clinico 2

L.L: F, età 35 anni, in APR LES in tp immunopressiva

In PS per febbre, cefalea nucale, alterazioni comportamentali

Durante triage episodio convulsivo

-esami ematochimici: GB 10.790/L (N 9.000 /L), PCR 10,7 mg/L.

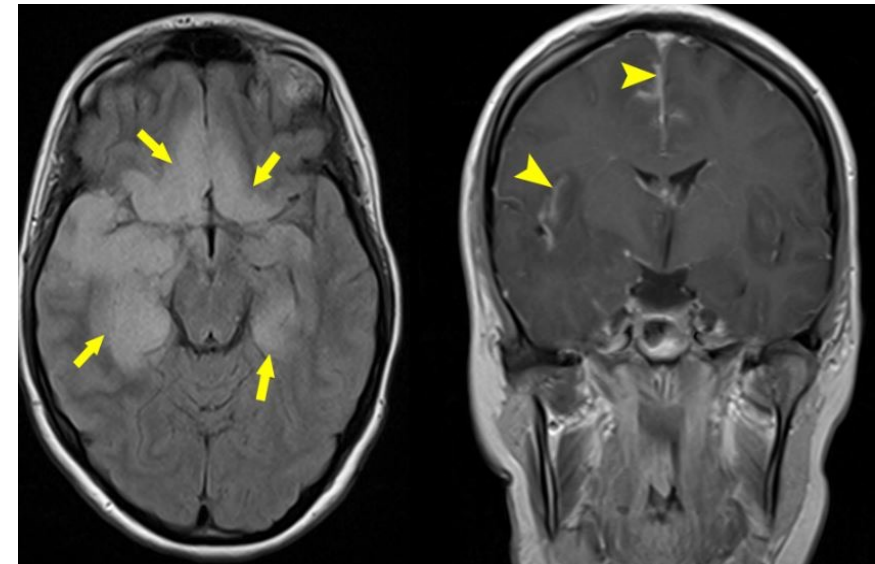
-RM encefalo: in FLAIR segnale iperemico anomalo superfici mediali dei lobi temporali e le superfici inferomediali dei lobi frontali. In T1 post-gadolinio evidente ispessimento ed enhancement meningeo anomalo

-EEG: ritmo alfa ben conservato, presenza di onde a sommità puntuta

-PL: liquor limpido e incolore, 16 cc/mm³ (50% PMN e 50% monociti), glicorrachia 34 mg/dl, proteinorrachia 1,87 g/L

Pannello real-time meningiti-encefaliti-> PCR positiva per HSV-1, colturale negativo

Terapia impostata: aciclovir 750 mg x3



ENCEFALITI



ENCEFALITI



Definizione: infiammazione parenchima cerebrale (può coesistere con meningite in meningoencefalite)

Incidenza 7/100.000 abitanti in USA; stagionalità (enterovirus estate; west nile primavera/autunno).

Table 1. Diagnostic Criteria for Encephalitis and Encephalopathy of Presumed Infectious or Autoimmune Etiology

Major Criterion (required):

Patients presenting to medical attention with altered mental status (defined as decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality change) lasting ≥ 24 h with no alternative cause identified.

Minor Criteria (2 required for possible encephalitis; ≥ 3 required for probable or confirmed^a encephalitis):

Documented fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) within the 72 h before or after presentation^b

Generalized or partial seizures not fully attributable to a preexisting seizure disorder^c

New onset of focal neurologic findings

CSF WBC count $\geq 5/\text{cubic mm}^d$

Abnormality of brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis that is either new from prior studies or appears acute in onset^e

Abnormality on electroencephalography that is consistent with encephalitis and not attributable to another cause.^f

Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-1128. doi:10.1093/cid/cit458

Eziologia

VIRALE (50% di forme diagnosticate)	HSV-1, HSV-2, VZV, adenovirus, CMV, EBV, HHV-6, enterovirus, morbillo, HIV, arbovirosi (tick borne, west nile, dengue rabbia), influenza, JC
--	--

AUTOIMMUNE	Ab anti NMDA, ab anti GAD, ADEM
-------------------	---------------------------------

BATTERICHE	Rickettsia, Brucella, Listeria, T.pallidum (lue)
-------------------	--

FUNGINE	Criptococco, Mucor, Aspergillus
----------------	---------------------------------

PARASSITARIE	Naegleria fowleri e altre amebe, elminti
---------------------	--



Oltre il 50% non identificato agente eziologico

Ogni paziente con encefalite screening HIV (attenzione a sieroconversione)

Alcuni particolari «feature» orientano la diagnosi:

- HSV-> alterazioni personalità e convulsioni
- Dengue e West Nile-> tremori e parkinsonismo
- VZV-> infarti emorragici cervelletto, atassia cerebellare
- Lyme e lue-> deficit nervi cranici

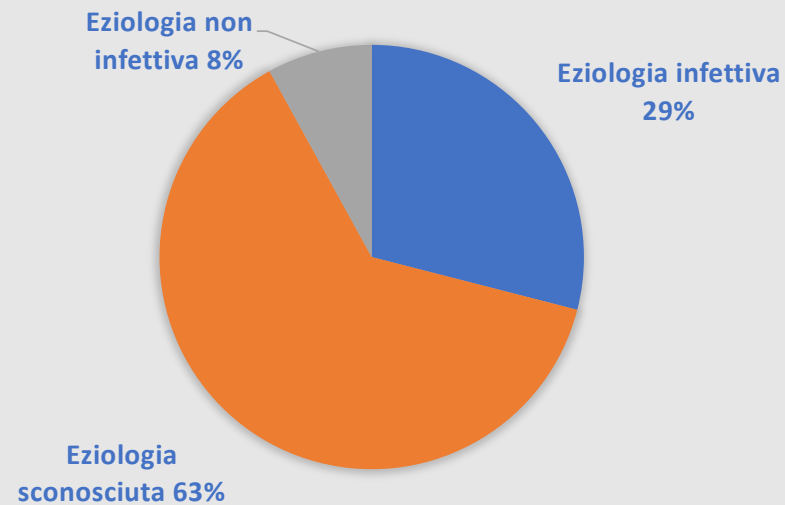


Eziologia

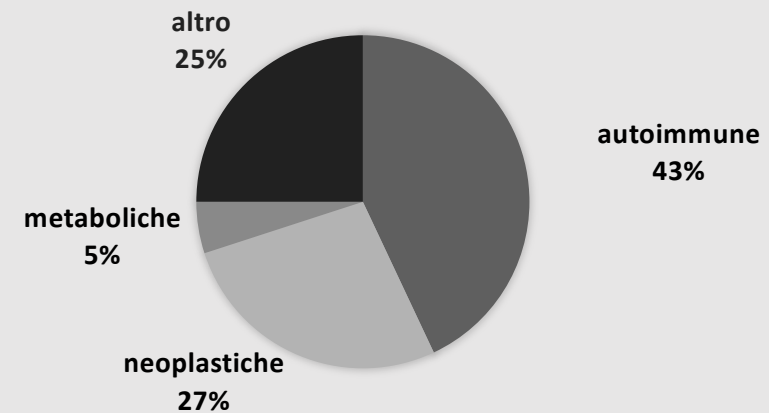


Beyond Viruses: Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis

C. A. Glaser,¹ S. Honarmand,¹ L. J. Anderson,² D. P. Schnurr,¹ B. Forghani,¹ C. K. Cossen,¹ F. L. Schuster,¹ L. J. Christie,¹ and J. H. Tureen²



EZIOLOGIA NON INFETTIVA



Epidemiologia in Italia



Meningiti, meningo-encefaliti ed encefaliti da virus Toscana in Italia, 2016-2021: punta dell'iceberg di una arbovirosi endemica poco conosciuta

Flavio Mellace^{a,b}, Martina Del Manso^b, Aurea Oradini-Alacreu^{b,c}, Emiliano Ceccarelli^b, Alberto Mateo-Urdiales^b, Daniele Petrone^b, Antonino Bella^b, Maria Grazia Caporali^b, Gioia Bongiorno^b, Ilaria Bernardini^b, Marco Di Luca^b, Giulietta Venturi^b, Claudia Fortuna^b, Stefania Giannitelli^b, Federica Ferraro^d, Francesco Maraglino^d, Patrizio Pezzotti^b, Flavia Riccardo^b  e la Rete dei referenti regionali per le arbovirosi*

Toscanavirus è arbovirus trasmesso da flebotomo, incubazione è solitamente di 3-7 giorni, ma può durare fino a 2 settimane

Le manifestazioni cliniche più frequentemente descritte sono: febbre, cefalea, nausea/vomito, con esordio improvviso, che tendono ad autorisolversi in media dopo circa 7 giorni senza bisogno di assistenza medica e sono, quindi, raramente diagnosticate.

Causa importante di meningiti/meningo-encefaliti estive nei Paesi del Mediterraneo. È malattia emergente senza sorveglianza nazionale



Istituto Superiore di Sanità

EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica

Epidemiologia in Italia



Meningoencefalite da zecche (**TBE**) o meningoencefalite primaverile-estiva è causata da un arbovirus appartenente al genere Flavivirus, molto simile ai virus responsabili della febbre gialla e della dengue.

Focolai endemici in molti Paesi dell'Europa centro orientale e settentrionale, Italia compresa (Venezia-Friuli).

Virus trasmesso da zecche (*Ixodes ricinus* e *Ixodes persulcatus*).

Animali serbatoi (roditori, caprioli, ovini, caprini)

Dopo il morso di zecca infetta nell'uomo->30% dei casi, dopo 3-28 giorni prima fase con sintomi similinfluenzali-> maggior parte regredisce ma in 10-20% inizia una seconda fase caratterizzata da disturbi del sistema nervoso centrale (encefalite, paralisi flaccida a esito mortale nell'1% dei casi).

Nei bambini e nei soggetti più giovani la Tbe mostra generalmente un decorso più mite, con progressivo aumento della severità al progredire dell'età.



Istituto Superiore di Sanità

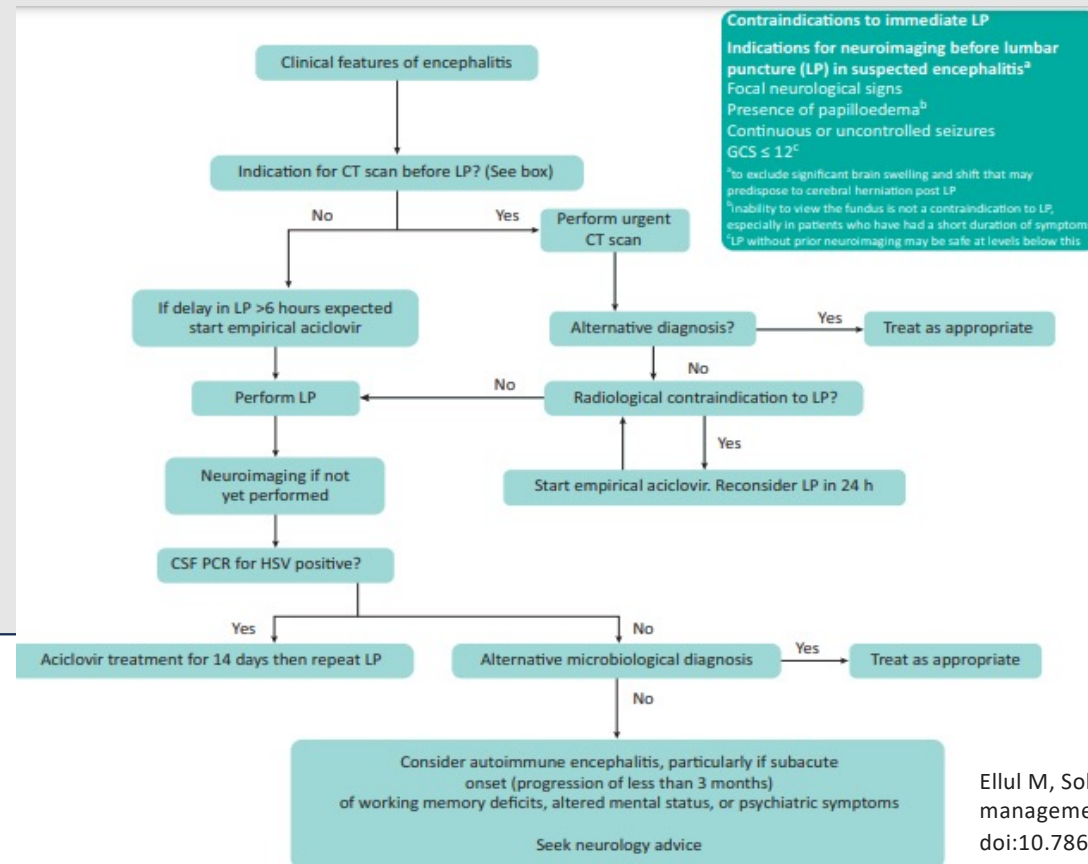
EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica

Diagnosi

Fondamentale anamnesi-> viaggi, morsi zecche, punture zanzare, vaccini, esantema, animali



ALGORITMO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO



Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):155-159. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-155

Diagnosi

Puntura lombare: pleiocitosi (>5 globuli bianchi $\times 10^9$ /L), prevalentemente linfociti.



In fasi iniziali i neutrofili possono predominare, oppure la conta dei globuli bianchi può essere normale

Proteinorrachia nella norma o lieve iperproteinorrachia, glicorrachia normale.

PCR multiplex per i virus: in encefalite da HSV ha una sensibilità e una specificità superiori al 95% in adulti immunocompetenti. In fase precoce R falsi neg-> se il sospetto clinico di HSV persiste, la PL deve essere ripetuta e spesso risulterà positiva, nonostante il trattamento con aciclovir.

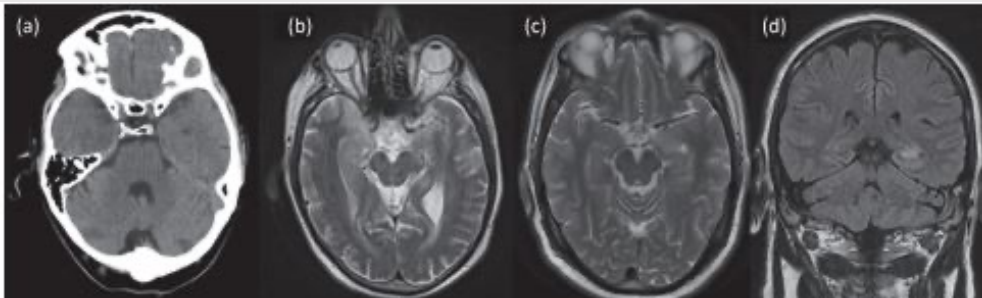


Diagnosi

RM encefalo-> gold standard, anormale nel 90% dei casi di encefalite da HSV.

Ulteriori tecniche di imaging tra cui PET possono essere indicate se si sospetta una causa paraneoplastica (es. encefalite da anticorpi contro il recettore NMDA che può essere associata a teratoma ovarico nelle giovani donne).

EEG è utile per identificare e monitorare l'attività convulsiva, ma non è specifica, può mostrare rallentamento generalizzato con coinvolgimento lobi temporali in encefalite da HSV.



-Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):155-159. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-155

P Cinque, GM Cleator, T Weber

-Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L, Girard N, Stahl JP, De-Broucker T. MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Med Mal Infect*.

2017;47(3):195-205. doi:10.1016/j.medmal.2017.01.002

Terapia

L'aciclovir per via endovenosa è un trattamento salvavita nell'encefalite da HSV e ha ridotto la mortalità da oltre il 70% a circa il 10-20%.



Almeno 2 settimane, dopodiché la PL dovrebbe essere ripetuta. Se la PCR per HSV è ancora positiva-> proseguire finché HSV-DNA neg con PL settimanale.

Se paziente completamente guarito possibile soprassedere a PL controllo.
In alcuni studi si arriva a 21 giorni



10 mg/kg ogni 8 ore



-Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet*. 1984;2(8405):707-711. doi:10.1016/s0140-6736(84)92623-0
-Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect*. 2012;64(4):347-373. doi:10.1016/j.jinf.2011.11.014
-Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect*. 2017;47(3):179-194. doi:10.1016/j.medmal.2017.01.005

Terapia

Tabella 1. Prevenzione del danno cerebrale secondario di origine sistemica (SBDSO).

Obiettivi	Commenti
PaO ₂ normale	PaO ₂ tra 80 e 100 mmHg o SpO ₂ > 95%
Nessuna ipotensione arteriosa	Pressione sanguigna > 65 mmHg
Normocapnia	PaCO ₂ tra 35 e 40 mmHg
Nessuna anemia grave	Emoglobina ≥ 8 g/dL
Controllo della temperatura	Se la febbre è ben tollerata (senza convulsioni, coma o ipertensione intracranica): è possibile mantenere l'ipertermia. In caso di stato epilettico: normotermia mirata (37-38 °C). In caso di stato epilettico refrattario o superrefrattario nonostante l'anestesia generale: gestione mirata della temperatura più bassa (32-35 °C) .
Normoglicemia	Nessuna iperglicemia > 10 mmol/L (1,8 g/L) e nessuna ipoglicemia
Natriemia normale	Nessuna iponatriemia. Obiettivo: natriemia a 145 mmol/L



In caso di crisi convulsive o stato epilettico, iniziare un trattamento antiepilettico secondo le linee guida nazionali/internazionali, senza raccomandazioni specifiche per l'encefalite con monitoraggio EEG

-Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect.* 2017;47(3):179-194.
doi:10.1016/j.medmal.2017.01.005

Outcomes

L'encefalite da HSV è associata a una mortalità del 5-20% e a significative sequele neurologiche.

Ruolo del desametasone-> fatta eccezione per la meningoencefalite tubercolare sospetta o confermata, la prescrizione sistematica di corticoidi non è giustificata nella gestione dell'encefalite di origine sconosciuta



-Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect.* 2017;47(3):179-194.
doi:10.1016/j.medmal.2017.01.005



GRAZIE PER L'ATTENZIONE