



Cochrane Neurological Network

**IV Meeting
"LE MENINGITI"**

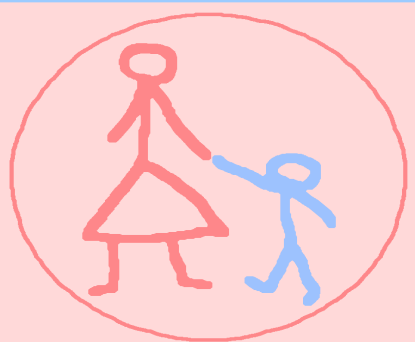
MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

**INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E
TERAPIA**

*Rita Lipreri
S.C. di Pediatria*

Dipartimento

Materno Infantile



**Aula Magna
Ospedale Niguarda Ca' Granda**

**Milano
30 Gennaio 2008**



Il ritardo diagnostico-terapeutico
aumenta la percentuale di mortalità,
il rischio di complicanze nella fase acuta
e gli esiti a distanza

DIAGNOSI DI MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

- Il quadro clinico della meningite batterica nel bambino è strettamente correlato all'età
- Più piccolo è il paziente e più atipici sono i sintomi e i segni della meningite:
irritabilità, pianto lamentoso, rifiuto ad alimentarsi, vomito, febbre, convulsioni, sopore e coma
- I tipici segni meningei possono anche non essere presenti.
- Se la fontanella bregmatica è pervia può presentarsi pulsante ed assumere l'aspetto "a bombeé"

DIAGNOSI DI MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

- Nel bambino più grande i segni meningei tipici (Brudzinsky, Kernig, dermografismo rosso, rigor assiale e nucale) sono presenti nell'80% dei casi.
- Più raramente ci sono segni focali quali il deficit dei nervi cranici
- I sintomi non differiscono da quelli dell'adulto: febbre, brividi, vomito, fotofobia e cefalea intensa, irritabilità, delirio, sonnolenza, a volte convulsioni, coma.

DIAGNOSI DI MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

- La presenza di petecchie cutanee o di altre manifestazioni emorragiche è spesso segno di meningococcemia (meno frequente nelle sepsi da *H. Influenzae* e rare nelle sepsi da *Pneumococco*)
- La presenza contemporanea di shock e di manifestazioni emorragiche è patognomica di meningococcemia (Sindrome di Waterhouse-Friederichsen)
- La presenza di versamento cronico dell'orecchio, di pregresso trauma cranico con o senza frattura è più frequentemente associata a meningite pneumococcica

DIAGNOSI DI MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

Emocoltura prima della terapia antibiotica

Esame del liquor se possibile prima della
terapia antibiotica

DIAGNOSI DI MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

La P.L. va eseguita:

- Nel bambino con segni clinici di meningite
- Nel neonato con sepsi (nel 20-25% dei casi è presente anche una meningite)
- In tutti i lattanti con febbre e compromissione delle condizioni generali senza causa evidente

La P.L. va differita nel tempo in caso di shock, in quanto la manovra di contenzione e lo stimolo vagale algogeno possono peggiorare drasticamente un circolo già precario

In questi casi un corretto regime terapeutico va effettuato subito al solo sospetto clinico di meningite

DIAGNOSI DI MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

In presenza di segni neurologici focali,
o instabilità cardio-vascolare con o senza
papilledema:

eseguire una TC o RMN
cerebrale prima della P.L. per escludere la
presenza di un ascesso cerebrale o di un edema
generalizzato del cervello ed evitare
i pericoli dell'erniazione

COMPLICANZE DELLA MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

- Idrocefalo, ascessi cerebrali, empiema, versamenti subdurali, quadri neurologici focali, convulsioni
- CID
- S.I.A.D.H
- Shock
- Artrite
- Sordità reversibile o permanente
- Febbre secondaria
- Febbre persistente

TERAPIA DELLA MENINGITE IN ETA' PEDIATRICA

Correlata all'età del paziente in quanto
l'eziologia della meningite è diversa
nelle varie fasce di età

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

EZIOLOGIA

NEONATO

(early-onset acquisition)



Possibili patogeni:

S. agalactiae (Streptococcus B)

E. Coli

K. pneumoniae

Listeria monocytogenes

Enterococchi

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

EZIOLOGIA

NEONATO

(late-onset infection)



Possibili patogeni:

stafilococco aureo

pseudomonas aeruginosa

bacilli enterici GRAM -

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

EZIOLOGIA

ETA' 1 – 3 MESI



Possibili patogeni:

Come nel neonato early-onset

S. pneumoniae

N. meningitidis

H. influenzae tipo b

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

EZIOLOGIA

ETA' 3 MESI - 5 ANNI



Possibili patogeni:

S. pneumoniae

N. meningitidis

H. influenzae tipo b

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

EZIOLOGIA

ETA' > 5 ANNI

➔ Possibili patogeni:

S. pneumoniae

N. meningitidis

Pneumococchi multiresistenti

Panel 1: Penetration and estimated bactericidal power of antibiotics used for treatment of bacterial meningitis

Antibiotic	CSF penetration	Bactericidal power* against		pK/pD index†
		β -lactam susceptible pathogens	β -lactam resistant pathogens	
Penicillin/ampicillin	5–15%	1–10	<1	T/MBC
Chloramphenicol	>20%	>10	n/a‡	AUC/MBC
Cefotaxime/ceftriaxone	5–15%	>10	1–10	T/MBC
Cefepime/meropenem	5–15%	>10	1–10	T/MBC
Vancomycin	<5%	1–10	1–10	AUC or PEAK/MBC
Fluoroquinolones	>20%	>10	>10	AUC or PEAK/MBC

n/a=not applicable). T=time. AUC=area under the curve. MBC=minimal bactericidal concentration. *Concentration in CSF over the minimal bactericidal concentration against the isolated pathogen. †Best pharmacokinetic/pharmacodynamic variable to predict bactericidal effectiveness efficacy in CSF.^{68–69} ‡A bacteriostatic antibiotic against non-susceptible organisms. T/MBC=duration of time that CSF antibiotic concentrations exceed MBC. AUC/MBC=area under the curve over MBC. PEAK=maximal CSF antibiotic concentration.

(Sàez-Lorens X, McCracken *GH- Bacterial meningitis in children* – Lancet 2003, 361:2139-48).

Panel 2: Recommended initial empiric selection of antibiotics for previously healthy children with suspected bacterial meningitis, by age and epidemiological situation

Patients	Likely pathogens	Antibiotic
Neonate		
Early-onset acquisition	<i>S agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K pneumoniae</i> , enterococci, <i>L monocytogenes</i>	Ampicillin+cefotaxime
Late-onset infection	<i>S aureus</i> ,* gram-negative enteric bacilli, <i>P aeruginosa</i>	Nafcillin (flucloxacillin) or Vancomycin+ceftriaxone†
Age: 1–3 months	Same as early-onset in neonate + <i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , and <i>H influenzae</i>	Ampicillin+cefotaxime or ceftriaxone
Age: 3 months to 5 years	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , and <i>H influenzae</i> ‡	Cefotaxime or ceftriaxone
Age: >5 years children and adults in areas with moderate or greater prevalence of resistant <i>S pneumoniae</i>	<i>S pneumoniae</i> and <i>N meningitidis</i> Multi-resistant pneumococci	Cefotaxime or ceftriaxone Cefotaxime or ceftriaxone +vancomycin (consider addition of rifampicin§)

*Methicillin-susceptible or resistant strains. †With or without the addition of an aminoglycoside. ‡This pathogen is almost disappearing in children fully immunised with Hib vaccine. §For cephalosporin-resistant pneumococcal isolates.

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA TRATTAMENTO INIZIALE EMPIRICO

NEONATO EARLY-ONSET ACQUISITION

Ampicillina + cefotaxime

NEONATO LATE-EARLY INFECTION

flucloxacillina, oxacillina o
vancomicina + Cefotaxidime
con o senza aminoglicoside

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA TRATTAMENTO INIZIALE EMPIRICO

ETA' 1-3 MESI

Ampicillina + cefotaxime o ceftriaxone

ETA' 3 MESI – 5 ANNI

Cefotaxime o ceftriaxone

ETA' > 5 ANNI

Cefotaxime o ceftriaxone

Cefotaxime o ceftriaxone +
vancomicina o rifampicina

(in caso di pneumococchi multiresistenti)

Table 4. Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition (A-III).

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
2–50 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
>50 years	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus ampicillin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
Head trauma		
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^a
Penetrating trauma	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
CSF shunt	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ^c vancomycin plus ceftazidime, ^c or vancomycin plus meropenem ^c

^a Ceftriaxone or cefotaxime.

^b Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given.

^c In infants and children, vancomycin alone is reasonable unless Gram stains reveal the presence of gram-negative bacilli.

Panel 3: Suggested pathogen-specific antimicrobial therapy for children with bacterial meningitis

Bacteria	Antibiotic of choice	Other useful antibiotics
<i>N meningitidis</i> *	Penicillin G or ampicillin	Cefotaxime or ceftriaxone
<i>H influenzae</i>	Cefotaxime or ceftriaxone	Ampicillin, chloramphenicol†
<i>S pneumoniae</i> :		
Penicillin-susceptible (MIC<0.1 mcg/mL)	Penicillin G, ampicillin	Cefotaxime or ceftriaxone
Penicillin-intermediate (MIC=0.1-1.0 mcg/mL)	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin when MIC >0.5 mcg/mL	Cefepime or meropenem
Penicillin-resistant (MIC>1.0 mcg/mL)	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin‡	Cefepime or meropenem ^{70,71} plus vancomycin‡
Cephalosporin-resistant (MIC>0.5 mcg/mL)	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin	Adding rifampicin ⁷² New fluoroquinolones?
<i>L monocytogenes</i>	Ampicillin+gentamicin	Trimethoprim-sulfamethoxazole
<i>S agalactiae</i>	Penicillin G+gentamicin	Ampicillin+gentamicin
Enterococcus species	Ampicillin+aminoglycoside	Vancomycin+aminoglycoside
Enterobacteriaceae	Cefotaxime or ceftriaxone	Cefepime or meropenem
<i>P aeruginosa</i>	Ceftazidime+aminoglycoside	Cefepime or meropenem

MIC=minimum inhibiting concentration. *A third-generation cephalosporin is advised for strains with diminished penicillin susceptibility. †In areas with economic constraints. Up to 50% of *H influenzae* isolates can be resistant. ‡Vancomycin is administered until results of cefotaxime susceptibility is known. §Activity of cefepime and meropenem for penicillin-resistant *S pneumoniae* is uncertain.

Table II. Antibacterial therapy suggestions for children with bacterial meningitis

Organism	Antibacterial of choice	Alternatives
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Sensitivity unknown	Ceftriaxone or cefotaxime	Chloramphenicol
Penicillin susceptible	Penicillin or ceftriaxone or cefotaxime	Ampicillin or chloramphenicol
Penicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime	Chloramphenicol
β-Lactam allergy	Chloramphenicol	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Sensitivity unknown	Cefotaxime or ceftriaxone or ampicillin plus chloramphenicol	
Ampicillin susceptible	Ampicillin or cefotaxime or ceftriaxone	Chloramphenicol
Ampicillin resistant	Cefotaxime or ceftriaxone	Chloramphenicol
β-Lactam allergy	Chloramphenicol	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Sensitivity unknown	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin	Chloramphenicol
Penicillin susceptible	Penicillin or cefotaxime or ceftriaxone	Ampicillin or chloramphenicol
Penicillin intermediate or resistant	Cefotaxime or ceftriaxone	Chloramphenicol
Cephalosporin nonsusceptible	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin ^a Cefotaxime or ceftriaxone plus rifampicin (rifampin) ^{a,b}	Chloramphenicol or meropenem
β-Lactam allergy	Vancomycin plus rifampicin	Meropenem

a Do not use as monotherapy.

b Only if minimal bactericidal concentration ≤4 μg/mL.

Table 8. Duration of antimicrobial therapy for bacterial meningitis based on isolated pathogen (A-III).

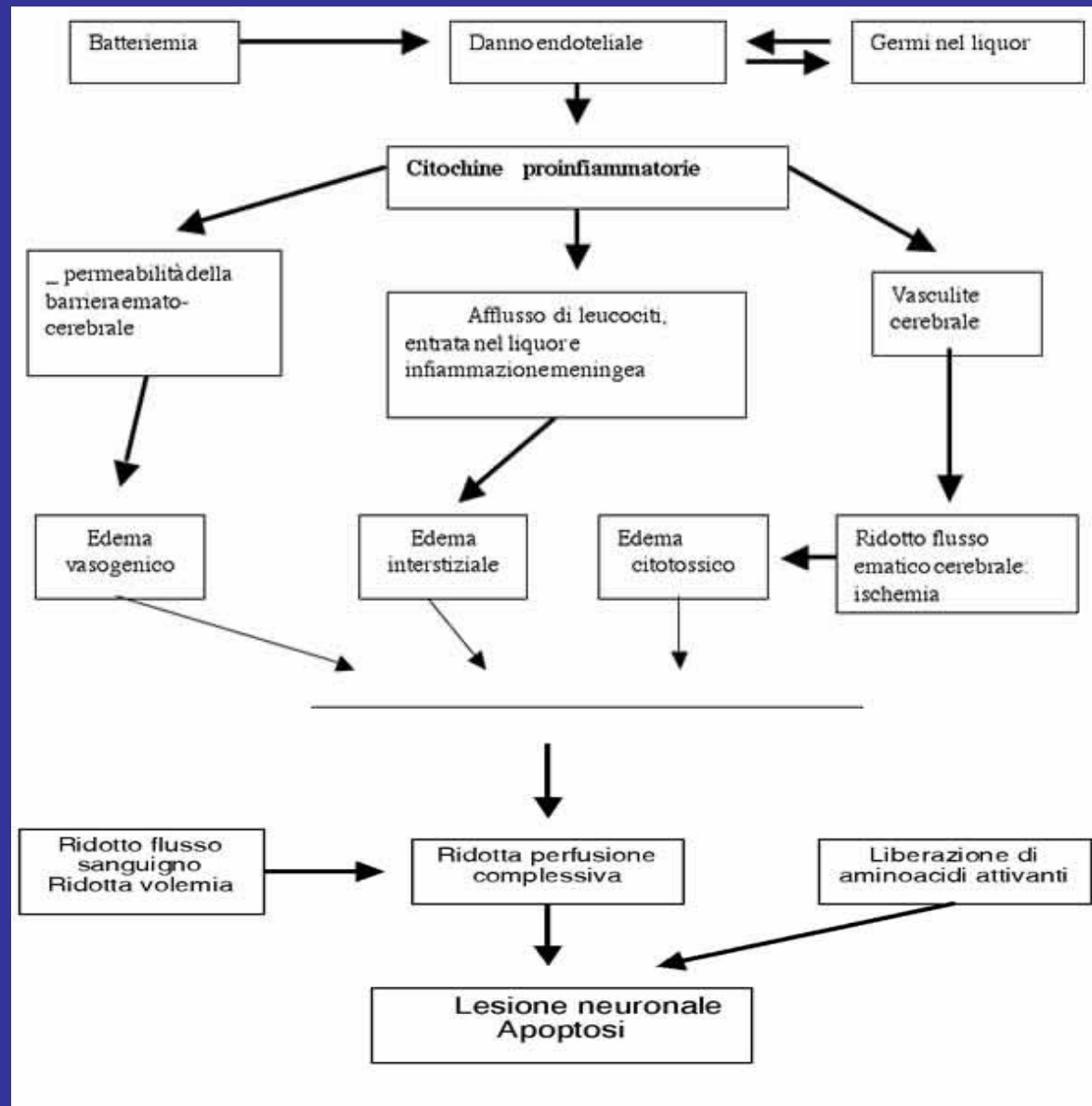
Microorganism	Duration of therapy, days
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14–21
Aerobic gram-negative bacilli ^a	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥21

^a Duration in the neonate is 2 weeks beyond the first sterile CSF culture or ≥3 weeks, whichever is longer.

Cascata fisio-patologica nella meningite batterica

DI G.BARTOLOZZI

(Sàez-Lorens X, McCracken GH- *Bacterial meningitis in children* – Lancet 2003, 361:2139-48).



MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

TRATTAMENTO STEROIDEO

- Riduce l'edema cerebrale
- Riduce l'infiammazione a livello liquorale ed encefalico
- Riduce la comparsa di sequele neurologiche e di sordità ?

DO CORTICOSTEROID PREVENT HEARING LOSS IN PEDIATRIC BACTERIAL MENINGITIS? AN ANALYSIS OF THE EVIDENCE

Spiros Manolidis MD; Romaine Johnson MD
ENT-Ear, Nose & Throat Journal-September 2006
Volume 85, Number 9

Review di 1.034 articoli dal gennaio 1966 al dicembre
2001 di cui solo 16 sono stati considerati adeguati:

- 11 randomized controlled trials (10 inclusi nell'analisi)
- 2 meta-analyses
- 2 retrospective case series
- 2 consensus statements

10 Clinical trials (level 1 evidence):

- 4 mostravano un effetto protettivo del desametasone
- 6 mostravano un effetto **non** protettivo del desametasone

2 Meta-analysis (level 1 evidence):

- mostravano entrambe un effetto protettivo del desametasone

2 Retrospective case series (level IV evidence):

- mostravano un effetto **non** protettivo del desametasone

2 Consensus statements (V level evidence):

- mostravano un effetto protettivo del desametasone solo nella meningite da *Haemophilus influenzae*

Gli autori concludono che gli studi con level 1 evidence hanno mostrato che l'efficacia del desametasone nel prevenire una riduzione della capacità uditiva nei bambini con meningite rimane non chiara

La risposta al trattamento presenta variabili significative per quanto riguarda il patogeno in causa, il tipo di antibiotico utilizzato e il tempo di somministrazione del desametasone

Non ci sono indicazioni per il trattamento cortisonico nei neonati con meningite (un solo RCT: Daoud AS - Eur J Pediatr, 1999)

I dati disponibili suggeriscono l'uso di cortisone nei lattanti e bambini con meningite da Hib (riduzione delle sequele neurologiche e della sordità grave)
(Jama, meta-analisi, 1997)

Riduzione delle sequele neurologiche dopo terapia cortisonica nella meningite pneumococcica in età pediatrica (Ozen, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2006)

Ancora controversa la somministrazione di cortisone nella meningite pneumococcica in età pediatrica (AAP, 2004)

Molti autori raccomandano l'uso del cortisone anche nelle meningiti batteriche non da Hib in età pediatrica
(Xavier Sàez-Llorens, George H McCracken Jr-The Lancet , 2003)

L'uso di cortisone nelle meningiti batteriche nei bambini in Paesi "high-income" riduce la sordità grave e le sequele neurologiche "short-term" senza un incremento significativo degli eventi avversi (nessun beneficio in Paesi "low-income")
(Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007)

MENINGITI IN ETA' PEDIATRICA

TRATTAMENTO STEROIDEO

Desametasone 0.15 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni 10-20 min. prima o contemporaneamente alla terapia antibiotica

Desametasone 0.4 mg/kg ogni 12 ore per 2 giorni
(Syrogiannopoulos GA et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2 versus 4 day regimen. J infect Dis 1994; 169; 853-58)

PROTEINA C NON ATTIVATA

nel trattamento della CID in età pediatrica

- La proteina C (PC) è una proteina anticoagulante che esercita una funzione determinante nella regolazione dell'emostasi rallentando la risposta coagulativa
- Sintetizzata nel fegato come proteina plasmatica vitamina K dipendente, è presente in tracce nel plasma umano sotto forma di proenzima della proteina C attivata (APC)
- La PC viene convertita nell'enzima APC a livello dei recettori endoteliali del microcircolo, durante l'attivazione della coagulazione
- La PC umana utilizzata a scopo terapeutico viene ottenuta per mezzo di anticorpi monoclonali purificati
- Il processo di attivazione da PC a APC avviene solo "al bisogno" nella sede in cui è richiesta e in funzione delle necessità dell'organismo

PROTEINA C NON ATTIVATA

nel trattamento della CID in età pediatrica

Effetti collaterali:

- reazioni da ipersensibilità di tipo allergico
- febbre
- aritmia
- sanguinamenti

La PC rispetto alla APC ha il vantaggio di:

- un'azione localizzata
- migliore tollerabilità
- minor rischio di emorragie nel bambino e soprattutto nel neonato che ha bassi livelli fisiologici di PC



GRAZIE PER L'ATTENZIONE