

INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

CASI CLINICI

Serena Reato

Unità di Malattie Infettive e Tropicali

Ospedale Luigi Sacco



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Ospedale Luigi Sacco
POLO UNIVERSITARIO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco





Anamnesi

Donna di **72 anni**

Anamnesi patologica remota

- **ipertensione arteriosa** non in terapia farmacologica,
- dislipidemia,
- ex fumatrice,
- epatite A pregressa,
- appendicectomia.

Non assume terapie croniche al domicilio.

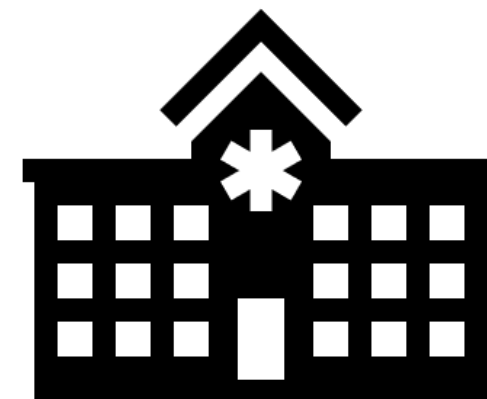
Vaccinata per COVID19, non vaccinata per influenza e pneumococco.

Dal 13/1 comparsa di **cefalea** e **cervicalgia**, responsiva a terapia con FANS.



Primo accesso in PS

- In data 14/1 si reca in Pronto Soccorso per persistenza dei sintomi e riscontro di elevati valori pressori (**PA 220/80 mmHg**): somministrata **terapia antipertensiva** con beneficio.
- **TC encefalo**: negativa per acuzie neurologiche, segnalata **obliterazione seni mascellare e sfenoidale destri**, per cui indicata visita ORL.
- Dimessa in data 14/1 con diagnosi di **ipertensione essenziale** e indicazione a terapia con ramipril 5 mg.





Secondo accesso in PS

Si reca nuovamente in altro Pronto Soccorso in data **15/1** per comparsa di **febbre**, **dispnea**, episodi di **vomito** e **stato soporoso**.

- **PV: PA 200/100 mmHg, FC 116 bpm, SpO2 91% in AA, TA 39.4 °C.**
- **EGAa in NC 2 L/min: pH 7.43, pO2 102 mmHg, pCO2 34.8 mmHg, HCO3- 24.1 mmol/L, lac 2.24 mmol/L.**
- **TC encefalo (16/1): negativa per acuzie neurologiche, secreti flogistici ritenuti con pressocché completa oblitterazione di tutti i seni paranasali.**
- **TC torace con mdc (16/1): non lesioni focali sospette a carico del parenchima polmonare bilaterale. Non TEP.**

	16-gen	17-gen
Emoglobina	16,4 g/dl	16,3 g/dl
Piastrine	313000/mcl	270000/mcl
Leucociti	14960/mcl	19220/mcl
Creatinina	0,81 mg/dl	
LDH	244 U/L	
AST	46 U/L	
ALT	53 U/L	
PCR	191 mg/L	



Secondo accesso in PS (2)

Valutazione neurologica (17/1): paziente vigile e discretamente orientata; assenza di franchi segni meningei. Intercalati episodi confusionali. Indicazione a rachicentesi.

Inizio terapia antibiotica



Ceftriaxone 2 g
1 dose il 16/1
2 dosi il 17/1

Rachicentesi



Liquor torbido
Cellule 8663 /mcl (PMN>)
Protidorrachia 223 mg/dl
Glicorrachia 24 mg/dl
(glicemia contestuale 128 mg/dl)

Esami microbiologici liquor



Colorazione GRAM negativa
Esame colturale e PCR in corso

Trasferita presso nostro reparto per la prosecuzione delle cure e degli accertamenti del caso in data 17/1, in attesa degli esami microbiologici.



Ingresso in reparto di Malattie Infettive

All'ingresso viene comunicata positività **PCR** su **liquor** per ***Streptococcus pneumoniae***



si prosegue **ceftriaxone 2 g ogni 12 ore.**

Poiché sono passate più di 4 ore dall'introduzione della terapia



si soprassiede all'introduzione di terapia steroidea.

Tuttavia, per incremento degli indici infiammatori (**PCR 210 mg/L, GB 22040/mcL**), persistenza di febbre e stato di coscienza alterato



si aggiunge **vancomicina 1 g x 2 dal 18/1**, in attesa di esame colturale e antibiogramma.



Degenza in Malattie Infettive

Esami microbiologici:

- **Esame colturale su liquor (17/1): negativo.**
- Emocolture del 18/1 (2 set): negative.

Si **prosegue** quindi la terapia con **ceftriaxone** 2 g q12h e **vancomicina** 1 g q 12h.

- Progressiva **riduzione degli indici infiammatori** (23/1): PCR 35 mg/L, GB 15390/mcl. Apiretica da 25/1 (10°).
- Durante la degenza lo **stato di coscienza** si mantiene **fluttuante**: tendenza al sopore, risvegliabile alla chiamata, risponde a domande semplici ed esegue ordini semplici.
- Decorso clinico inoltre complicato da **valori pressori persistentemente elevati**, **ipernatriemia** e comparsa di **Herpes Zoster** lombare.



Peggioramento neurologico

- Venerdì 20/1 si assiste a peggioramento dello stato di coscienza.
- **TC encefalo con mdc:** «obliterazione delle cavità sinusali paranasali ... in corrispondenza dei **nuclei della base di sinistra** si apprezza **focale area parenchimale di sfumata ipodensità**, dotata di minimo effetto compressivo estrinseco sul corno frontale dell'emisistema ventricolare adiacente che ne risulta minimamente assottigliato... verosimile carattere patologico subacuto ...»
- **Visita neurologica:** possibile **lesione ischemica recente**, (cardioembolica? -> ecocardiogramma). Inizio **terapia antiaggregante** con Cardirene 160 mg.





Accertamenti neurologici

- TC encefalo (21/1): stabile.
- **Ecocardiogramma transtoracico (23/1):** Valvola mitrale con iperecogenicità del LPM interessante anche l'anello. **Non escludibile endocardite, ma più probabile l'ipotesi di degenerazione calcifica** → Da programmare ecocardio transesofageo in presenza di anestesista.
- **Angio TC TSA e intracranico (23/1):** «**stabile la lesione ischemica** nei nuclei della base di sinistra; ... comparsa di **lesione falciale anteriore, tra i corni frontali dei ventricoli laterali**, di 18 x 9 mm; «...» **arterie cerebrali anteriori** che appaiono pervie, apparentemente prive di dilatazioni aneurismatiche che assumono tuttavia **aspetto serpiginoso, irregolare** (da vasocostrizione? da presenza di aneurisma fusiforme?)».
- **Rivalutazione neurologica (23/1):** iperdensità focale in corrispondenza della parte infero-anteriore della falce cerebrale, di **probabile significato emorragico** (extra-assiale?). Al momento **sospende la terapia antiaggregante in corso.**



Angiografia cerebrale

- **Angiografia cerebrale (24/1)** in neuroradiologia interventistica: **vasospasmo a carico di entrambe le arterie cerebrali anteriori**. Non aneurismi né MAV. Si posiziona catetere diagnostico in arteria carotide interna sinistra e si infondono lentamente 4 mg di **nimodipina**. I controlli finali dimostrano un miglioramento deciso del vasospasmo.
- Conclusioni: **lesione ischemica nucleo caudato sinistro e successivo sanguinamento paralesionale (ESA) e conseguente vasospasmo angiografico**.



La paziente veniva quindi trasferita presso UO Anestesia e Rianimazione in data 24/1.
Successivamente trasferita in Stroke Unit in data 25/1.



Degenza in Neurologia

- Indici infiammatori in riduzione. Apiretica. **Stato di coscienza persistentemente alterato.**
 - Ripetuta **rachicentesi** (28/1): 134 cellule (98% mononucleati), protidorrachia 82.8 mg/dl, glicorrachia 77 mg/dl; PCR virali (HSV-VZV-CMV-EBV-enterovirus) e colturali negativi.
 - Per vasospasmo ACA: **nimodipina ev** e **steroidi** (dal 30/1) → parziale miglioramento del quadro neurologico con ripresa della vigilanza, tuttavia alterazioni cognitive plurisettoriali.
 - **Ecocardiogramma transtoracico** (3/2): **negativa per vegetazioni endocarditiche.**
- **Sospende la terapia antibiotica** con ceftriaxone e vancomicina in data 3/2 (**19°**).



Dimissione (25/2): a fronte di un discreto recupero motorio, permanevano **importanti alterazioni cognitive**, per cui la paziente **non era in grado di provvedere in autonomia alle necessità quotidiane**. La paziente veniva quindi trasferita presso **residenza sanitaria assistenziale**.



Take home messages

- *S. pneumoniae* è il principale agente eziologico di meningite batterica negli adulti.
- **Prevenzione: vaccinazione anti-pneumococco** gratuita > 64 anni e in pazienti con fattori di rischio.
- **Diagnosi precoce:** sindrome meningitica (cefalea, febbre, nausea/vomito, rigor nuchalis, stato di coscienza alterato) → rachicentesi (pleiocitosi PMN >, iperprotidorrachia, ipoglicorrachia).
 - Colturale liquor: elevata sensibilità, che si riduce se eseguito dopo introduzione ABT.
 - PCR liquor: utile soprattutto se già introdotta ABT, non fornisce dati di sensibilità.
 - Emocolture: utile in caso di coltura liquor negativa o impossibilità ad eseguire rachicentesi.
- **Terapia precoce:** iniziare **entro 1 ora** dall'ingresso in ospedale. Eseguire **imaging** cerebrale prima della rachicentesi solo in caso di fattori di rischio per **ipertensione endocranica** (deficit neurologici focali, crisi comiziali di nuovo riscontro, stato cognitivo alterato, immunodepressione grave).



TABLE 4.1. Empiric antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis [3]

Patient group	Standard treatment		Intravenous dose ^a
	Reduced <i>Streptococcus 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 q8h; ampicillin/amoxicillin 50 mg/kg q8h; gentamicin 2.5 mg/kg q12h Age 1–4 weeks: ampicillin 50 mg/kg q6h; cefotaxime 50mg/kg q6–8h; gentamicin 2.5 mg/kg q8h; tobramycin 2.5 mg/kg q8h; amikacin 10 mg/kg q8h
Age 1 month to 18 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Vancomycin 10–15 mg/kg q6h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 10 mg/kg q12h up to 600 mg/day; cefotaxime 75 mg/kg q6–8h; ceftriaxone 50 mg/kg q12h (maximum 2 g q12h)
Age >18 and <50 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6 h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h
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 q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h, amoxicillin or ampicillin 2 g q4h
^a Diabetes mellitus, use of immunosuppressive drugs, cancer and other conditions causing immunocompromise.			
Microorganism	Standard treatment		Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL) Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL) Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin Ceftriaxone or cefotaxime		10–14 days 10–14 days
	Vancomycin plus rifampicin, or vancomycin plus ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin plus ceftriaxone or cefotaxime ^c		Vancomycin plus moxifloxacin, ^b linezolid 10–14 days



Take home messages

- **Terapia steroidea: previene la risposta infiammatoria da batteriolisi** dovuta alla terapia antibiotica, se introdotta **entro 4 ore** → riduce il rischio di ipoacusia, sequele neurologiche e mortalità nella meningite pneumococcica.
- **Prognosi:** mortalità del 20% e circa 1/3 dei pazienti sviluppa sequele neurologiche:
 - ipoacusia (17-22%),
 - crisi comiziali (17%),
 - ictus ischemico (14-25%),
 - ictus emorragico (3%),
 - idrocefalo (3-5%),
 - empiema subdurale,
 - ascesso cerebrale,
 - trombosi dei seni,
 - sepsi severa.

Timing of dexamethasone treatment. In the largest RCTs, dexamethasone was provided before or with the first dose of antibiotics in order to prevent the inflammatory response resulting from bacteriolysis by antibiotics [101,102]. Therefore, it is advised to start dexamethasone with the first dose of antibiotics [3]. When dexamethasone has not been started with the first dose of antibiotics, it is unclear at what point adjunctive dexamethasone ceases to be beneficial. No RCTs have been performed that address the timing of corticosteroid therapy [99]. In experimental pneumococcal meningitis,

Because there are no data supporting a specific time, the guideline committee has reached consensus (based on expert opinion) that dexamethasone treatment can still be started up to 4 hours after initiation of antibiotic treatment.

The guideline committee concludes that dexamethasone should be stopped if the patient is discovered not to have bacterial meningitis or if the bacterium causing the meningitis is a species other than *H. influenzae* or *S. pneumoniae*, although some experts advise that adjunctive treatment should be continued irrespective of the causative bacterium.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Ospedale Luigi Sacco
POLO UNIVERSITARIO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

