

# La diagnosi precoce di malattia meningococcica

Maria Simona Sabbatino, Massimiliano De Vivo, Luciano de Seta  
UOC di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale S. Paolo, Napoli

## Abstract

### Early diagnosis of meningococcal disease

A recent publication on two influential medical journals, BMJ and Lancet (7-8), of two papers regarding meningococcal disease has contributed to a revision of the diagnostic and organizational aspects of meningitis, especially of meningococcal septicemia. This sepsis still has a high mortality rate in the world. Three new very early symptoms of the disease compared to the appearance of purpura are reported (cold hands and feet, leg pains and changes in skin colour). One of the two papers focalises the attention on early diagnosis, able to reduce mortality if children at the early appearance of symptoms are promptly treated for septicemia. We therefore recall the attention of paediatricians, infectious diseases specialists and intensive care operators on the importance of early diagnosis, prompt therapy and appropriate care of children with meningococcal sepsis. This remains the most frequent cause of death for infectious disease. *Quaderni acp 2006; 13(6): 273-275*

**Key words** Meningitis. Meningococcal sepsis. Septic shock. Intensive care. Early symptoms

Prendendo spunto da due articoli comparsi di recente su due autorevoli riviste di Medicina (BMJ e Lancet) vengono riviste la diagnostica e l'organizzazione delle cure alla malattia meningococcica, meningite ma soprattutto setticemia meningococcica; quest'ultima, gravata ancora in tutto il mondo da un'altissima mortalità. Vengono poi descritti e discussi tre nuovi sintomi ad esordio molto precoce rispetto alla porpora (piedi e mani fredde, dolori alle gambe, alterazioni del colorito cutaneo). Sulla base dei risultati di una delle due ricerche, che dimostra che i bambini trattati tempestivamente e correttamente per lo shock settico presentano una mortalità significativamente più bassa, si richiama l'attenzione dei pediatri, infettivologi e rianimatori sulla tempestività e appropriatezza delle cure ai bambini affetti da sepsi meningococcica. Si conclude, infine, che una tempestiva diagnosi e un appropriato trattamento possono contribuire a ridurre l'alta mortalità di questa che è la più frequente causa di morte per malattia infettiva

**Parole chiave** Meningite. Sepsis meningococcica. Shock settico. Cure intensive. Sintomi precoci

La malattia meningococcica è la più frequente causa di morte per malattia infettiva nei bambini che vivono nei Paesi a elevato tenore di vita, con una prevalenza di 4 casi su 100.000 abitanti, fuori dalle epidemie, e una mortalità del 10% dei casi diagnosticati (1-3). In Italia, le meningiti da meningococco sono attualmente le meningiti batteriche più frequenti, con circa 200 casi all'anno, dei quali 90 si verificano nei bambini di età inferiore ai 10 anni. Esistono 13 diversi tipi di meningococco, ma solo 5, denominati A, B, C, W135 e Y, causano meningiti e altre malattie. I sierotipi B e C sono i più fre-

quenti in Europa. Nel nostro Paese l'incidenza della meningite da meningococco è minore rispetto al resto d'Europa, poiché sono segnalati ogni anno 200 casi pari a 3/1.000.000 di abitanti, rispetto a una media europea di 14/1.000.000 di abitanti (4). Il 50% dei casi si manifesta in bambini di età inferiore ai 17 anni e il 30% in bambini di età inferiore ai 5. La mortalità è del 13% circa, come nel resto d'Europa. Il sierotipo più frequentemente isolato è stato, fino al 2003, il B. Negli ultimi anni si è osservato un incremento del sierotipo C (con il quale è preparato il vaccino antimeningococcico attualmente presente in

Italia), tanto che, nel primo trimestre del 2004, nella fascia 0-4 anni sono stati registrati 72 casi, e 47 di questi (65%) erano sostenuti dal tipo C (5). Non ci soffermeremo sui diversi aspetti della vaccinazione, di cui recentemente si sono occupati molto efficacemente Gangemi e Grandori (6).

Molti dei bambini affetti da malattia meningococcica (meningite e, soprattutto, sepsi) presentano un così grave deterioramento delle loro condizioni che il decesso, dovuto a shock e insufficienza multiorgano, si verifica prima che il bambino possa essere trasferito presso un'unità di terapia intensiva pediatrica. Un precoce e adeguato trattamento è indispensabile per la sopravvivenza e per una buona evoluzione della malattia meningococcica. Due ricerche comparse di recente su due autorevoli riviste internazionali – *British Medical Journal* e *Lancet* – portano un contributo importante a una diagnosi precoce e a un trattamento tempestivo, e forniscono lo spunto per rivedere tutta la tematica legata alla diagnosi e all'assistenza globale a questa malattia (7-8).

La prima delle due ricerche, che è uno studio retrospettivo nazionale caso-controllo in cieco, condotta in Gran Bretagna, Galles e Irlanda del Nord su 498 bambini (dei quali 143 deceduti e 355 sopravvissuti), ha come obiettivo quello di verificare se un trattamento non ottimale in ospedale possa essere responsabile di una non buona evoluzione in bambini ricoverati per malattia meningococcica (7). La seconda è una ricerca clinica retrospettiva su cartelle di bambini affetti da sepsi meningococcica, che descrive tre sintomi nuovi a comparsa precoce da ricercare per una tempestiva diagnosi (8).

Nel primo dei due studi è stato confrontato lo standard delle cure nelle prime 24 ore dopo il ricovero in ospedale in bam-

Per corrispondenza:  
Luciano de Seta  
e-mail: ludeseta@tin.it

il punto su

bini che erano deceduti e in quelli che erano sopravvissuti per malattia meningococcica. Per questo sono stati rivisti tutti i casi di malattia meningococcica verificatisi in bambini di età tra 0 e 16 anni in un arco di 14 mesi registrati nell'Ufficio Statistico Nazionale di Gran Bretagna, Galles e Irlanda del Nord. Tutti i casi sono stati discussi con un epidemiologo e con lo specialista che ha avuto in cura il singolo bambino. Per ogni bambino deceduto (caso) sono stati identificati tre casi di sopravvissuti (controlli) provenienti dalla stessa regione del Paese, paragonabili per età (<1 anno, 1-4 anni e 15-16 anni), corrispondenti a differenti rischi di mortalità. Per standardizzare la gravità della malattia è stato utilizzato il punteggio prognostico della malattia meningococcica di "Glasgow", che è un punteggio validato in numerosi studi sulla malattia meningococcica. I risultati dello studio mostrano, attraverso il calcolo univariato degli OR per decesso, che l'inadeguatezza del trattamento era significativamente più frequente nei bambini che morirono che non in quelli che sopravvissero. Non aver saputo riconoscere le complicanze e non aver valutato la gravità della malattia, associati tra l'altro a un inadeguato apporto idroelettrolitico e a un'insufficiente terapia inotropica, sono risultati tutti fattori significativamente associati a un incrementato rischio di morte.

Uno dei fattori più importanti rilevati dallo studio è l'assenza dello specialista pediatrico nel team di cure (evento evidentemente frequente in Gran Bretagna) e dello specialista in cure intensive pediatriche. Questo comporta che i sintomi vitali (FC, FR, ecc.) sono spesso non adeguatamente documentati dal team infermieristico. Quando i sintomi di shock compensato, pur riportati nella cartella, non sono adeguatamente valutati nella loro gravità, sono inevitabili ritardi nella diagnosi. Molti bambini presentavano, infatti, fortissime elevazioni della frequenza cardiaca e respiratoria che apparentemente non richiamavano l'attenzione dello staff medico-infermieristico.

Va ricordato che nel bambino il riconoscimento dello shock compensato è molto più difficile che nell'adulto perché

**TABELLA 1: TEMPO DI COMPARSA DEI SEGNI CLINICI DELLA MALATTIA MENINGOCOCICCA PRIMA DEL RICOVERO IN OSPEDALE (DA 4, MODIFICATA)**

	< 1 anno	1-4 anni	5-14 anni	15-16 anni
<b>Sintomi precoci</b>				
Dolore alle gambe	5,10%	30,60%	62,40%	53,30%
Sete	3,40%	6,40%	11,40%	12,60%
Diarrea	9,90%	7,80%	3,10%	5,50%
Alterazioni cutanee	20,60%	16,80%	18,50%	19,00%
Difficoltà respiratoria	6,25%	9,70%	7,10%	12,10%
Mani e piedi freddi	44,00%	46,70%	34,90%	44,40%
<b>Sintomi classici</b>				
Rash emorragico	42,30%	64,20%	69,80%	65,90%
Rigidità nucale	15,55%	28,10%	45,90%	52,90%
Fotofobia	24,55%	24,10%	6,40%	35,50%
Fontanella pulsante	11,50%	N/A	N/A	N/A
<b>Sintomi terminali</b>				
Confusione/delirio	N/A	42,80%	49,40%	47,60%
Convulsioni	8,90%	12,85%	7,80%	7,30%
Perdita di coscienza	7,00%	9,10%	5,90%	15,10%

l'ipotensione è un segno a comparsa molto tardiva, in quanto la pressione arteriosa è spesso mantenuta da una vasocostrizione e da una tachicardia anche in fasi avanzate della malattia. La conclusione dei ricercatori è che il più precoce riconoscimento dei segni e dei sintomi dell'infezione meningococcica può portare a una più precoce diagnosi e a un trattamento precoce, riducendo così il rischio di un'evoluzione mortale.

Nel secondo studio, l'obiettivo era quello di definire la presentazione clinica precoce della malattia meningococcica (8). Per questo sono stati analizzati retrospettivamente da un gruppo di esperti (pediatri, infettivologi e rianimatori) le cartelle cliniche e i questionari somministrati ai genitori dopo un intervallo di tempo variabile dal ricovero in ospedale di tutti i bambini colpiti da malattia meningococcica in un periodo di 14 mesi (dicembre 1997-febbraio 1999) in Gran Bretagna, Irlanda e Scozia. Le cartelle riviste si riferiscono a 103 casi mortali e 345 non mortali. L'isolamento del meningococco si è potuto ottenere solo in 375 casi. I bambini deceduti appartenevano prevalentemente al gruppo "sepsi" con sierogruppo C. Tutti i casi sono stati classificati per età e sintomi.

Nel gruppo individuato come affetto da "meningismo" sono stati classificati quei casi che presentavano rigidità nucale, fotofobia e/o altri segni a carico del SNC. I casi di shock cardiogeno o scompenso d'organo sono stati identificati come sepsi.

L'intervallo tra l'inizio dei sintomi e il ricovero era stato molto breve per i bambini piccoli (<1 anno) con una mediana di 13 ore e andava aumentando gradualmente con l'età fino a giungere a 22 ore in quelli di età >14 anni. Il primo sintomo a comparire nei bambini di età <5 anni era la febbre mentre in quelli di età maggiore era la cefalea. Perdita di appetito, nausea e vomito rappresentavano sintomi iniziali comuni a tutte le età, associati al coinvolgimento delle alte vie respiratorie. I soggetti riconosciuti affetti da sepsi presentavano nel 72% dei casi tre segni e sintomi a insorgenza precoce e cioè: **a.** dolore alle gambe (36,7% dei casi); **b.** mani e piedi freddi (43,2%); **c.** alterazioni del colorito cutaneo (19%). I classici segni del meningismo, quali la rigidità nucale, la fotofobia e la fontanella pulsante, comparivano, invece, dopo 12-15 ore dall'esordio. Un più esteso coinvolgimento del SNC con perdita di coscienza, convulsioni, delirio, si mani-

festava dopo 15 ore nel bambino di età < 1 anno e addirittura dopo 24 ore in quelli più grandi. Nella *tabella 1* (modificata) sono riportate la frequenza dei sintomi della malattia prima del ricovero ospedaliero, classificati per età, frequenza e tempo di comparsa dei sintomi clinici. L'importanza di questi segni sta nel fatto che, pur non essendo presenti in tutti i casi, compaiono precocemente (rispettivamente 7, 12 e 10 ore dall'inizio della malattia), laddove il sintomo patognomonico – il rash emorragico – compare tra le 13 e le 22 ore.

Purtroppo non è possibile, sulla base del disegno retrospettivo della ricerca, calcolare il valore predittivo di questi sintomi. Gli Autori ritengono che la triade sintomatologica segnalata abbia, in ogni caso, una significativa rilevanza clinica e possa contribuire a ridurre del 25% i casi di diagnosi falsamente negative, riducendo di un numero non trascurabile i bambini che giungono alla diagnosi di sepsi meningococcica solo quando compare il rash emorragico.

Alcune critiche metodologiche possono essere mosse a questa ricerca quali, ad esempio, il fatto che non è stato previsto un gruppo di controllo di meningiti non meningococciche, per cui non è del tutto corretto ritenere che i sintomi descritti siano caratteristici solo della meningite meningococcica.

Un altro bias sulla quantità e qualità dei sintomi descritti potrebbe essere dovuto al fatto che sono stati inclusi nella ricerca quasi esclusivamente casi di sepsi meningococcica e non anche di semplici meningiti meningococciche, per cui i sintomi riportati e il loro tempo di comparsa potrebbero essere non rispondenti a tutto lo spettro della malattia meningococcica. La ricerca è, comunque, interessante perché richiama l'attenzione dei pediatri e dei medici soprattutto del territorio, ma anche dei PS degli ospedali, su

tre sintomi a comparsa precoce che devono far sospettare una malattia meningococcica, e, soprattutto, una setticemia che è gravata ancora da un'alta mortalità. In conclusione, i risultati dei due studi rappresentano uno spunto importante, da una parte, per sospettare quanto più precocemente possibile la malattia meningococcica attraverso la ricerca dei tre nuovi sintomi descritti; dall'altra per richiamare l'attenzione a una precisa valutazione di tutti i segni vitali in corso di shock multiorgano da malattia meningococcica, in modo che siano instaurate tempestivamente le cure intensive appropriate, capaci di ridurre una mortalità ancora elevata. ♦

#### Bibliografia

- (1) Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q* 1997;50:170-7.
- (2) Health Protection Agency. Enhanced surveillance of meningococcal disease. National annual report: July 2002-June 2003. [http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/meningo/ESMD\\_annual\\_report\\_0203.pdf](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/meningo/ESMD_annual_report_0203.pdf) (accessed Sept 20, 2005).
- (3) Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D. Case fatality rates for meningococcal disease in an English population, 1963-98: database study. *BMJ* 2003;327:596-7.
- (4) Ciofi degli Atti M. La vaccinazione contro il Meningococco C. La situazione in Europa e in Italia. <http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/ciofi.asp>.
- (5) <http://www.simi.iss.it/dati.htm> (dati aggiornati al 28/7/06).
- (6) Gangemi M, Grandori L. Prima di tutto rafforzare la sorveglianza e la macchina organizzativa. <http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/gangemi.asp>.
- (7) Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005;330:1475-81.
- (8) Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.

## STORIE DI POVERTÀ E SALUTE

### Indigeni e Rom: i grandi sfigati

Ci sono 370 milioni di popoli "indigeni" in 70 Paesi: Aborigeni, Maori, Indiani d'America, Pigmei, Tuareg, Saarawi, San del Sud Africa, Himbi della Namibia e molti altri.

In totale circa il 6% della popolazione mondiale dispersa in 5000 gruppi separati e non comunicanti. Di loro si occupa l'UN Permanent Forum for Indigenous Issues (NNPFII).

Le loro condizioni di salute sono molto peggiori di quelle delle popolazioni degli Stati ufficiali dove vivono. Le donne aborigene australiane hanno un'attesa di vita di 63 anni contro gli 82,2 delle australiane. I Maori muoiono precocemente di malattie cardiache; malattie specifiche (cancro, malattie respiratorie, stroke, diabete) hanno i nativi canadesi, quelli dell'Alaska, gli Indiani d'America. L'Europa ha, in un campo non uguale ma somigliante, il problema dei Rom: 7 milioni di persone nell'Europa centrale e orientale.

I nati da genitori Rom hanno, in Romania, una mortalità infantile del 72,8/1000; i rumeni del 27,1/1000.

Si tratta di genetica o di esclusione sociale, politica, economica ed educativa?

(*Lancet* 2006;367:1705,1707,1937)

### I poveri hanno più incidenti mortali

Una ricerca condotta in Gran Bretagna dimostra che la mortalità per incidenti nel 2001 è stata del 4/100.000 bambini/ragazzi da 0 a 15 anni (IC 95% 3,8-4,2). La causa di morte più frequente è l'incidente a un pedone (205 morti nel 2001). L'incidente automobilistico produce 142 morti, l'incidente di un ciclista 56 morti, l'incendio produce 92 morti, l'annegamento 77.

Fin qui tutto "normale".

C'è però una forte differenza nelle classi sociali. Per i figli dei disoccupati da lungo tempo (classe sociale 8) l'indicatore di mortalità (25,4/100.000) è 13,1 volte maggiore rispetto ai figli dei professionisti (1,9/100.000) che sono indicati come classe 1.

Per le morti da incidenti a pedoni la mortalità delle classi disagiate è 20,6 volte più alta della classe agiata.

(*BMJ online* 7 July 2006)