



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

MENINGITI ED ENCEFALITI

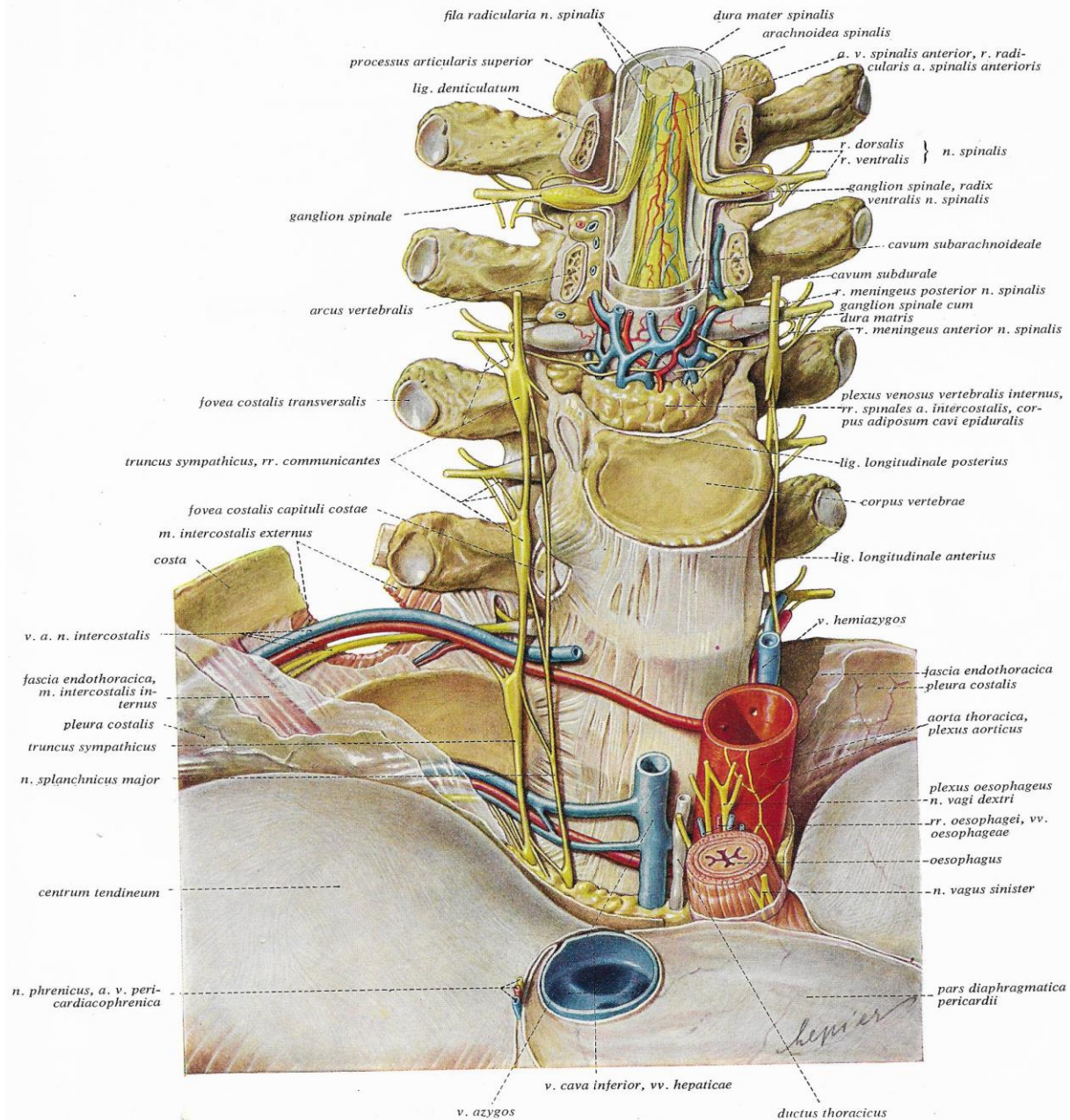
G Di Stefano

Department of Human Neuroscience, Sapienza University, Rome

MENINGITI

LE MENINGITI

- La meningite è un processo infiammatorio delle leptomeningi secondario ad infezioni causate da microrganismi, intossicazioni, traumatismi o agenti fisici;
- Gli agenti infettivi raggiungono le meningi tramite: circolazione sistemica, diffusione diretta da infezioni contigue, ambiente esterno e attraverso l'etmoide lungo le fibre del nervo olfattorio.





LE MENINGITI

CLASSIFICAZIONE

Decorso clinico

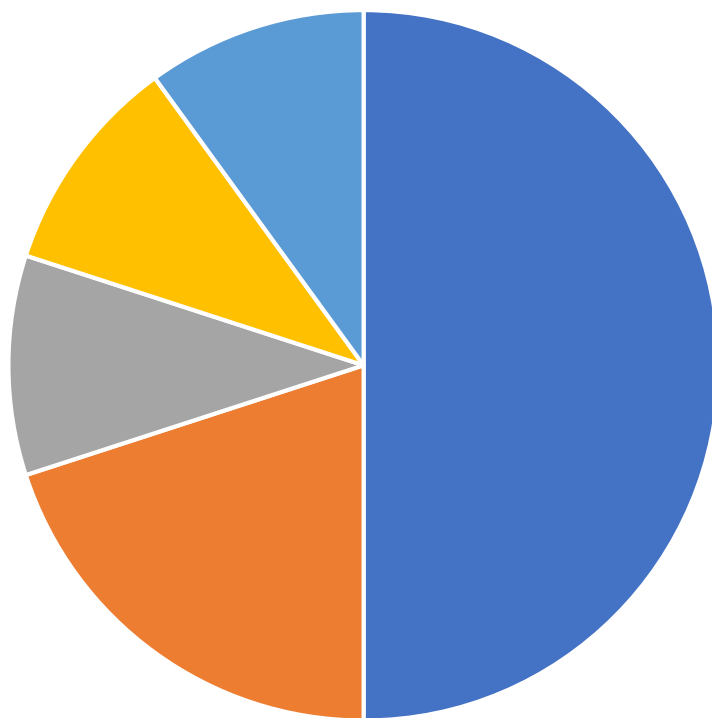
- Meningiti acute
- Meningiti subacute/croniche

Agente eziologico

- Meningiti batteriche  0,5-4 casi per 100.000 nei Paesi occidentali,
50 nei paesi in via di sviluppo
- Meningiti virali  10-25 casi per 100.000
- Meningiti micotiche
- Meningiti da protozoi

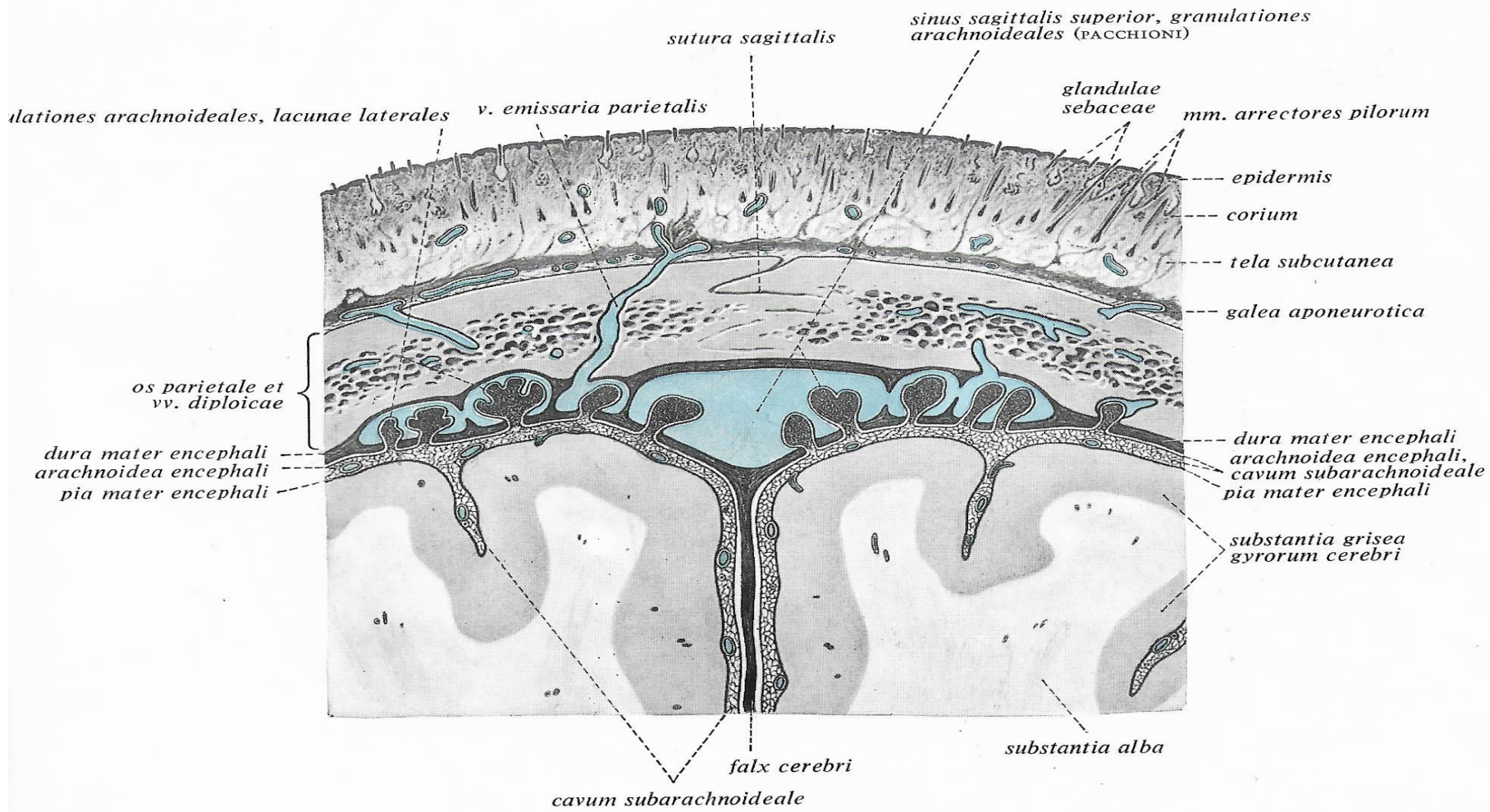
Meningiti batteriche

Patogenesi



■ Streptococcus pneumoniae ■ Neisseria Meningitidis ■ Streptococchi gruppo B
■ Listeria monocytogenes ■ Haemophilus Influenzae

- Meningite da pneumococco: più frequente negli adulti e spesso associata ad altre infezioni da pneumococco o ad immunodepressione;
- Meningite da meningococco: più frequente nei bambini e nei giovani adulti;
- Meningite da Listeria monocytogenes: frequente nei neonati, donne in gravidanza e in soggetti immunocompromessi;
- Meningite da Haemophilus Influenzae: in corso di otite media e traumi cranici.



Quadro clinico

- Febbre
- Cefalea
- Alterazione dello stato di coscienza
- Rigor nuchalis
- Vomito a getto
- Crisi epilettiche
- Segni neurologici focali
- Segno di Brudzinski
- Segno di Kernig

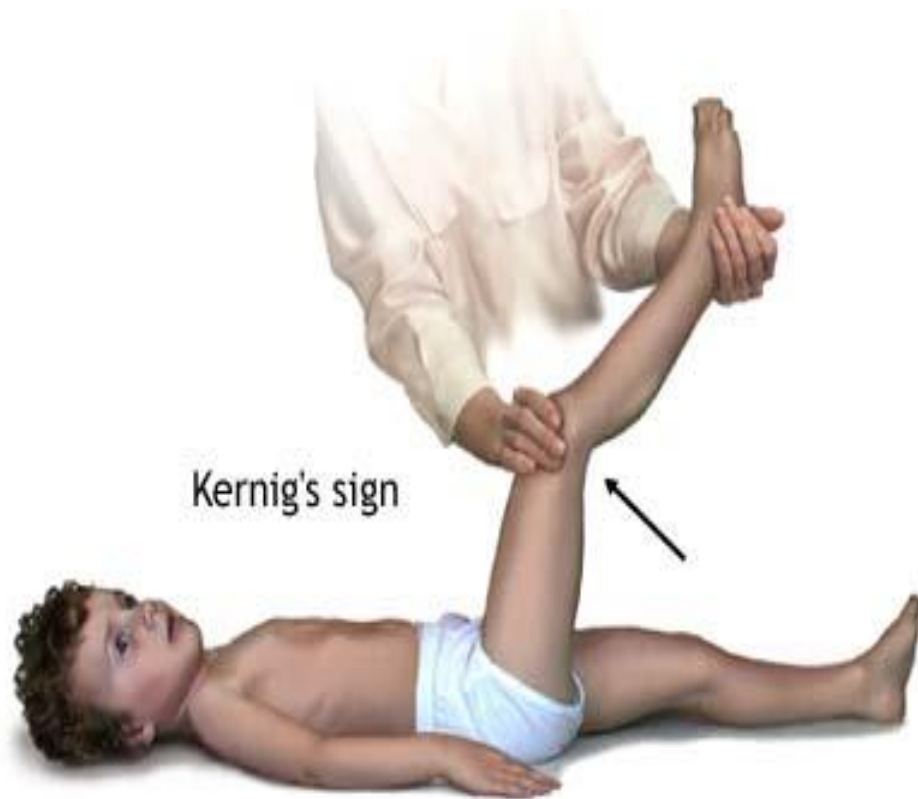
MENINGITI DELLA VOLTA

Meningite da meningococco: decorso clinico estremamente rapido, shock settico, coagulazione intravascolare disseminata e comparsa di petecchie;

Meningite da pneumococco: è preceduta spesso da infezioni polmonari, herpes zoster, predilige i pazienti splenectomizzati e defedati.

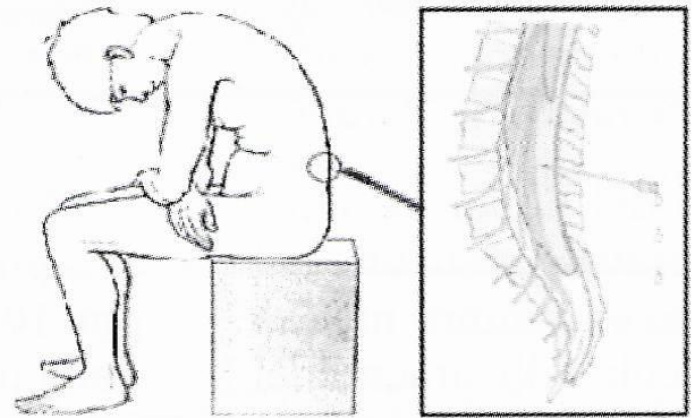
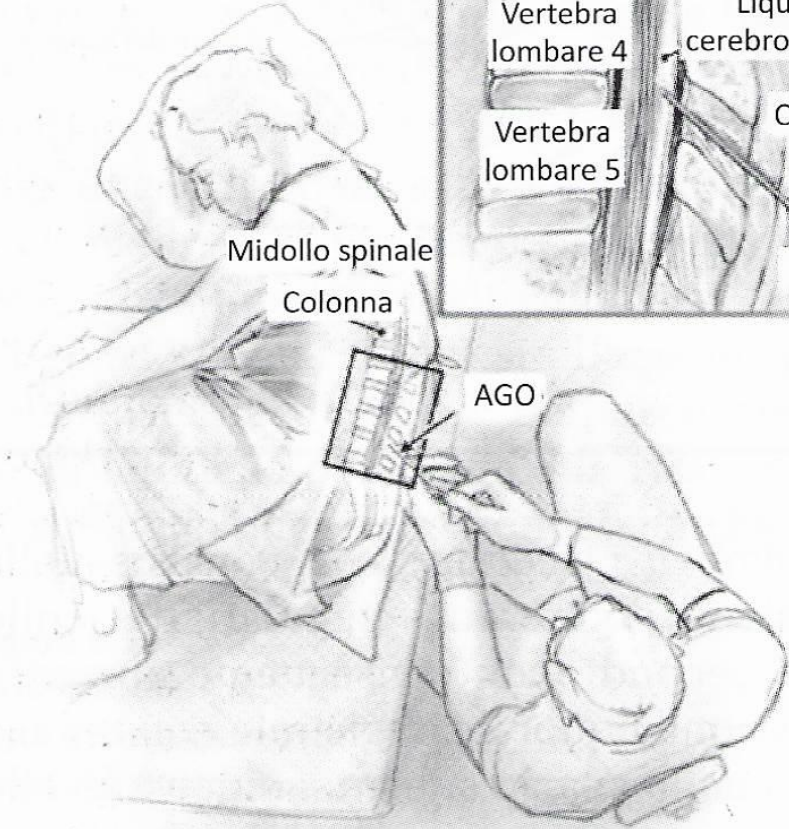
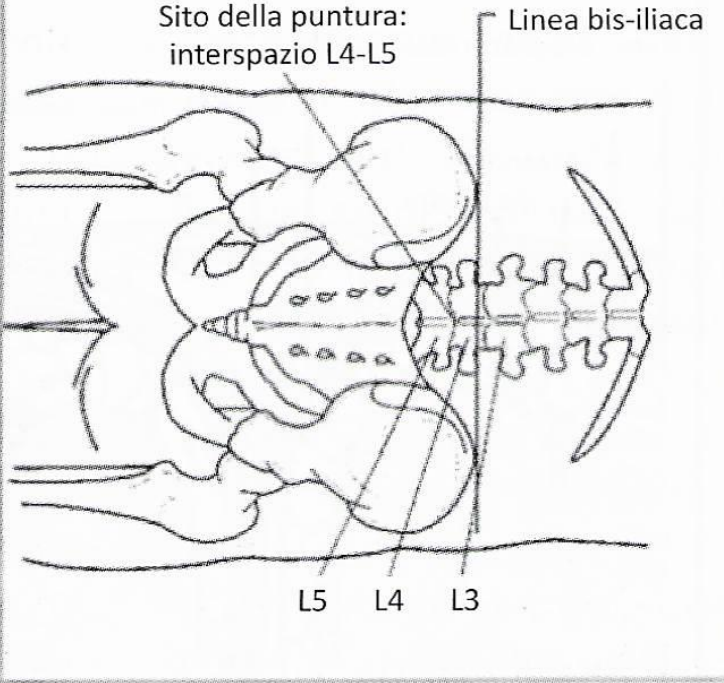
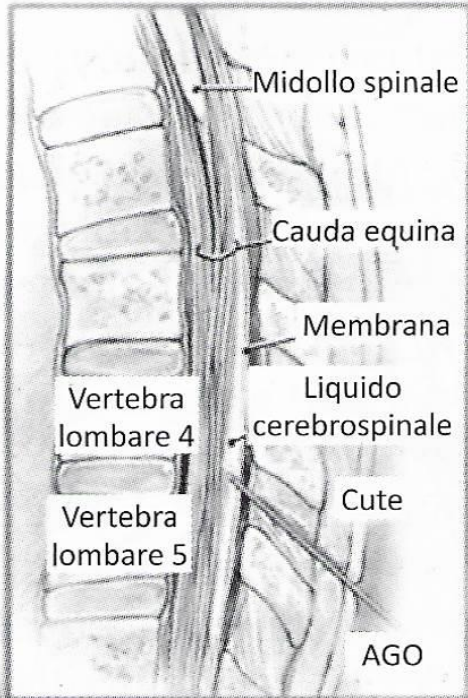


© ADAM, Inc.



Kernig's sign

Decubito laterale



Seduto

Diagnosi

- **Esame del liquor:**

- Pleiocitosi neutrofila (>100 leucociti/mm³)
- Ridotta concentrazione di glucosio (< 40 mg/dl)
- Aumento della proteinorachia (>50 mg/dl)
- Aumento della pressione liquorale
- Positività esame colturale

- **RM encefalo (aspecifica):**

- Allargamento dei solchi cerebrali
- Congestione vascolare
- Captazione di mdc a livello meningeo

Terapia

- Trattamento dello shock settico e monitoraggio parametri vitali
- Terapia antibiotica per via parenterale
- Trattamento dell'ipertensione endocranica

Profilassi per la meningite meningococcica: Rifampicina (600 mg per os due volte al giorno) o ceftriaxone o ciprofloxacina in dose unica

- **Neisseria Meningitidis:** Penicillina G o ampicillina/Ceftriaxone o cefotaxima
- **Streptococcus Pneumoniae:** Penicillina G/ Ceftriaxone o cefotaxima/
Ceftriaxone o cefotaxima + vancomicina
- **Batteri gram neg:** Ceftriaxone o cefotaxima
- **Listeria monocytogenes:** Ampicillina + gentamicina
- **Haemophilus influenzae:** Ceftriaxone o cefotaxima

Meningiti virali

- Meningiti asettiche a liquor limpido
- Predominanti nei mesi estivi ed autunnali
- I virus raggiungono le meningi per via ematogena, attraverso il plesso corioideo o le cellule endoteliali dei capillari

Enterovirus

- Echovirus
- Coxsackie A,B
- Morbillo
- Parotite
- Herpes Virus 2
- Varicella Zoster Virus
- Citomegalovirus
- Herpes Virus umano 6
- Arbovirus
- HIV
- Adenovirus
- West Nile

Quadro clinico

- Febbre
- Cefalea ad esordio brusco
- Fotofobia
- Segni di irritazione meningea
- Malessere generale, faringodinia, mialgie, sonnolenza, nausea, vomito
- Rare le alterazioni dello stato di coscienza, le crisi comiziali e i segni neurologici focali

Diagnosi

- **Esame del liquor:**
 - Liquor limpido
 - Pressione normale o lievemente aumentata
 - Pleiocitosi linfocitica (25-500 cell/ μ L)
 - Proteinorrachia nella norma o lievemente aumentata (20-80 mg/dL)
 - Glicorrachia normale o lievemente ridotta
- **Isolamento virus da campioni biologici**
- **Incremento titoli anticorpali specifici sierici**
- **Sintesi anticorpale intratecale**
- **PCR**

Diagnosi differenziale meningiti a liquor limpido

- Meningiti acute batteriche in terapia antibiotica
- Rickettsie
- Spirochete
- Miceti
- Protozoi
- Meningiti neoplastiche
- Sarcoidosi
- LES
- Artrite reumatoide
- Arteriti granulomatose

Terapia

- Trattamento sintomatico con analgesici, antipiretici ed antiemetici
- Correzione eventuale squilibrio elettrolitico
- Nelle meningiti da virus erpetici trattamento con aciclovir

Meningiti croniche

Esordio subdolo e decorso progressivo, durata dei sintomi superiore alle 4 settimane e persistente reazione infiammatoria nel liquor. Frequenti nei pazienti immunocompromessi.

- Infezioni (batteri, virus, miceti, protozoi)
- Neoplasie maligne
- Malattie infiammatorie non infettive (sindrome di Behcet's, LES)
- Sostanze chimiche (sostanze contenute in tumori epidermoidi, craniofaringiomi e colesteatomi; farmaci)
- Infezioni parameningee (sinusiti-otiti-mastoiditi)

Pazienti Immunocompromessi

- **Batteri:** Mycobacterium tuberculosis
- **Virus:** Citomegalovirus
- **Miceti:** Criptococco Neoformans, Candida
- **Protozoi:** Toxoplasma gondii, Acanthamoeba

Pazienti Immunocompetenti

- **Batteri:** Mycobacterium tuberculosis, Treponema Pallidum
- **Virus:** Herpes virus II, Morbillo
- **Infezioni parameningee** (sinusiti, otiti, mastoiditi)

Meningiti croniche

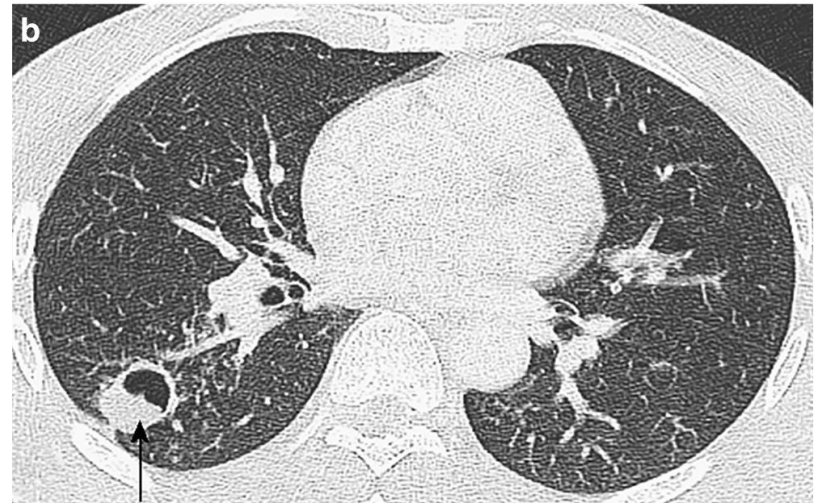
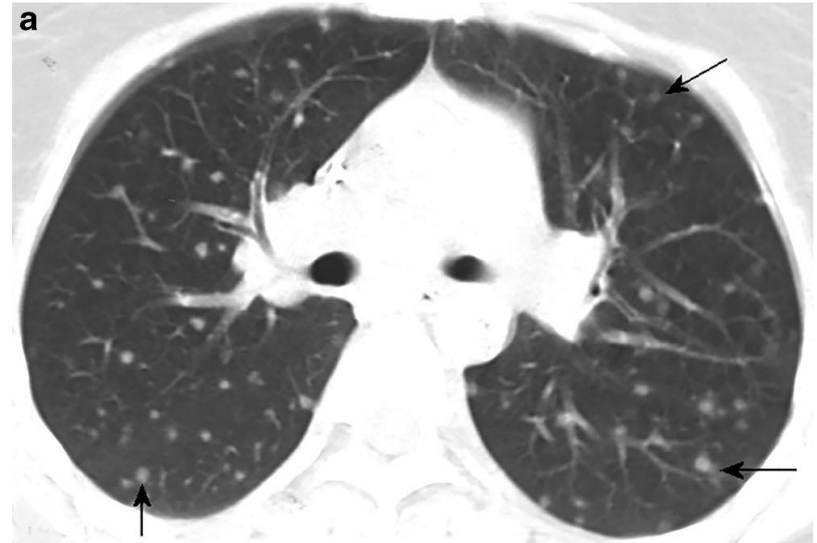
- Cefalea persistente
- Dolori cervicali o del tronco
- Neuropatie craniche
- Disturbi cognitivi
- Alterazioni comportamentali
- Idrocefalo
- Radicolopatie

Meningite tubercolare

MENINGITE DEL BASICRANIO

- Cefalea
- Alterazione dello stato di coscienza
- Paralisi dei nervi oculomotori

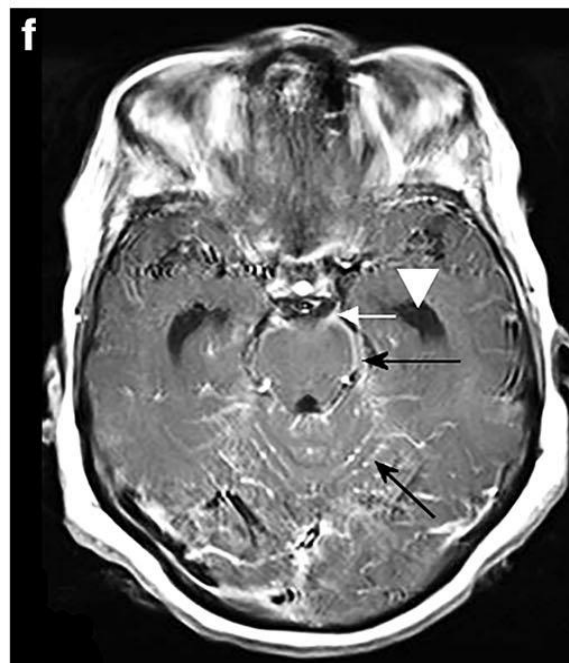
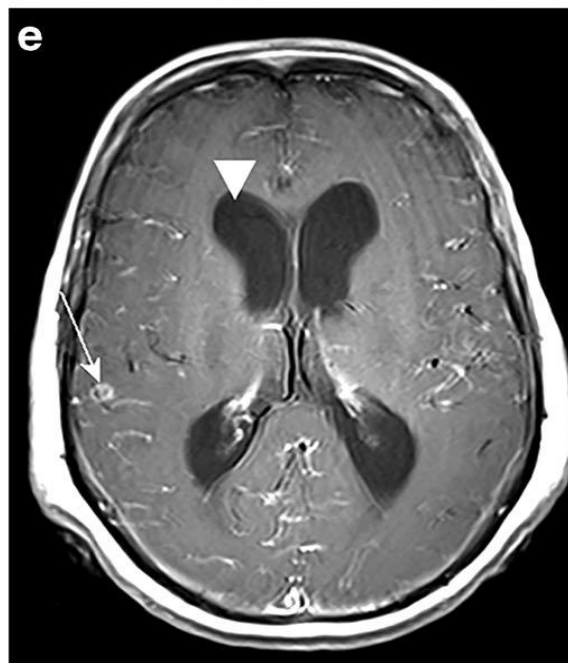
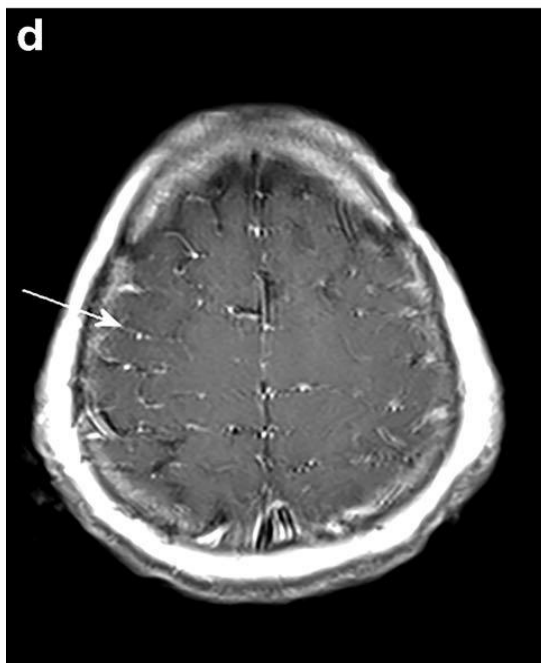
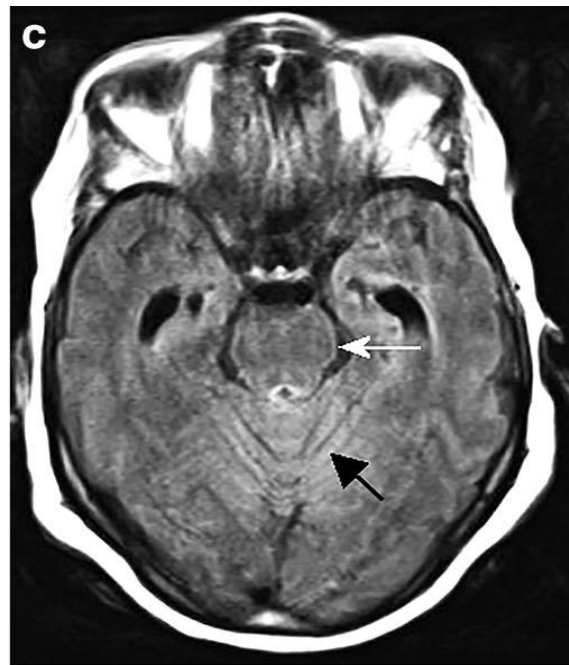
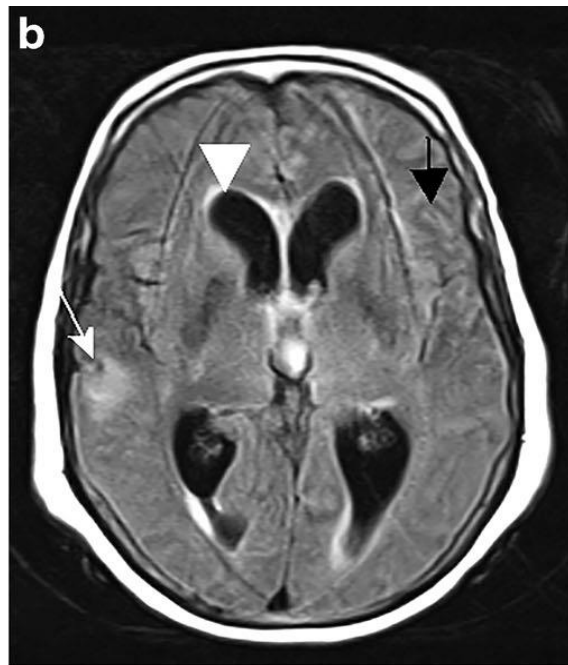
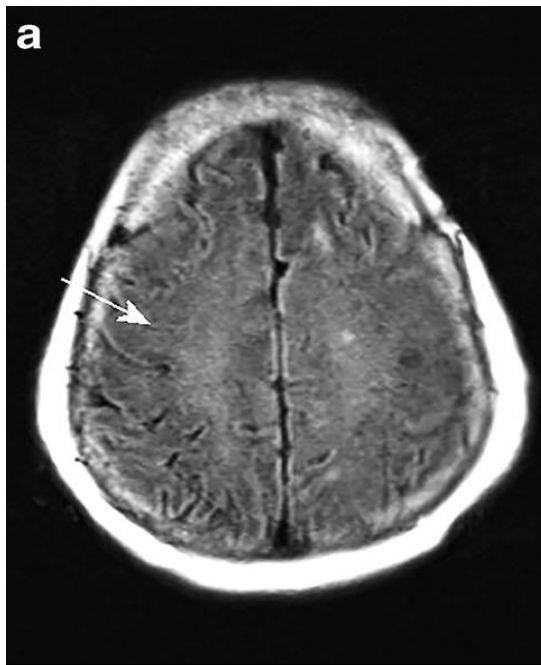
- Vasculiti e conseguenti infarti cerebrali
- Tuberculomi
- Ascessi e crolli vertebrali



Schaller et al, 2018

Meningite tubercolare: diagnosi liquorale

- Pleiocitosi (fino a 1000 cell/mm³)
- Aumento della proteinorachia (150-400 mg/dL)
- Riduzione della glicorrachia (15-30 mg/dL)
- Reticolo di Mya
- Esame colturale
- PCR



Meningite tubercolare: trattamento

- Combinazione di isoniazide, rifampicina e pirazinamide per due mesi
- Rifampicina e isoniazide successivamente per un totale di 6-9 mesi

Neuroborreliosi

Zoonosi da spirocheta, *Borrelia burgdorferi*

1. Incubazione 3-32 giorni

2. Lesione cutanea eritematosa migrante, febbre, malessere, mialgia

3. Disseminazione ematogena (complicanze neurologiche e cardiache)

➤ Meningite asettica

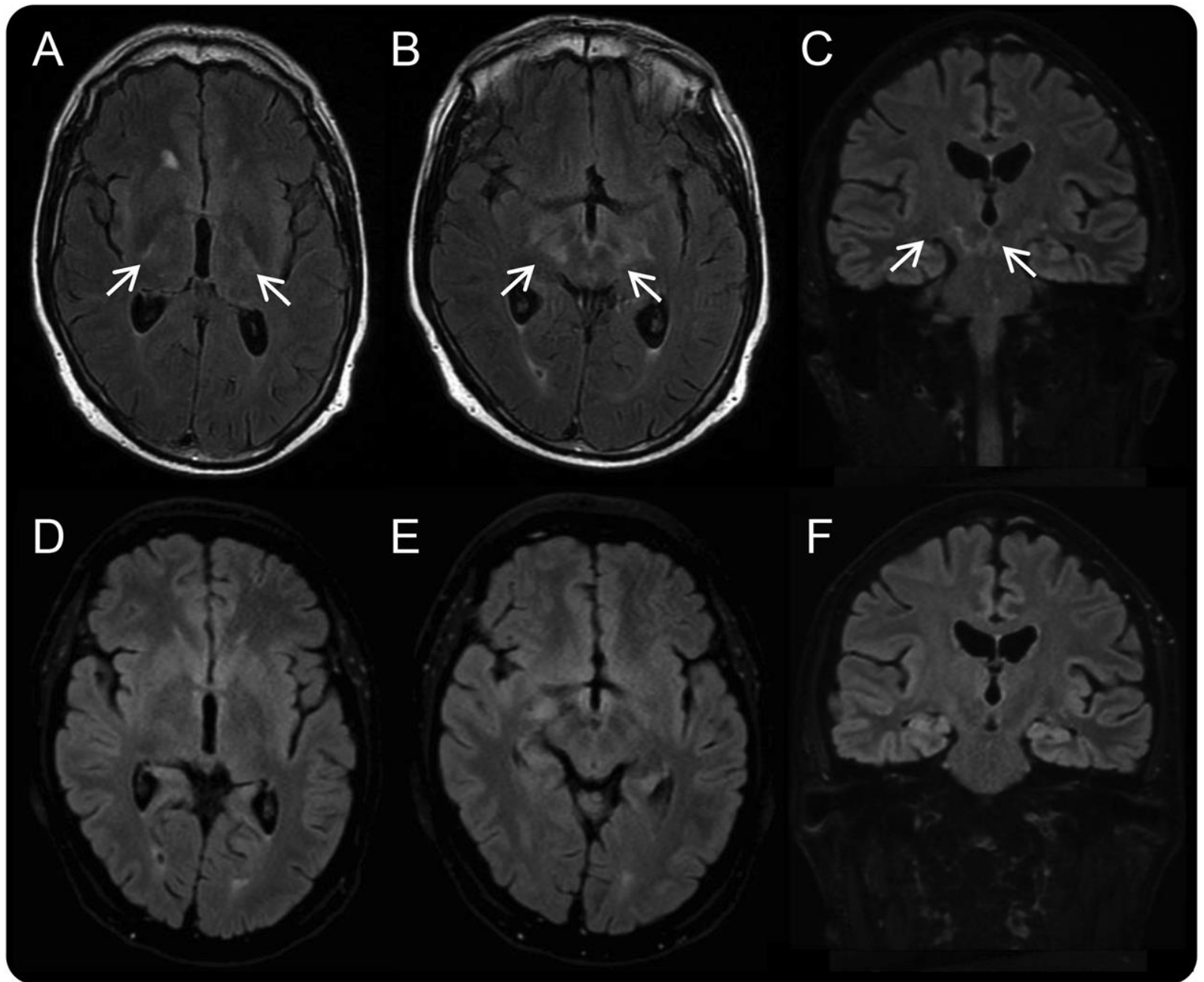
➤ Neuropatia cranica (Paralisi bilaterale del VII nervo cranico)

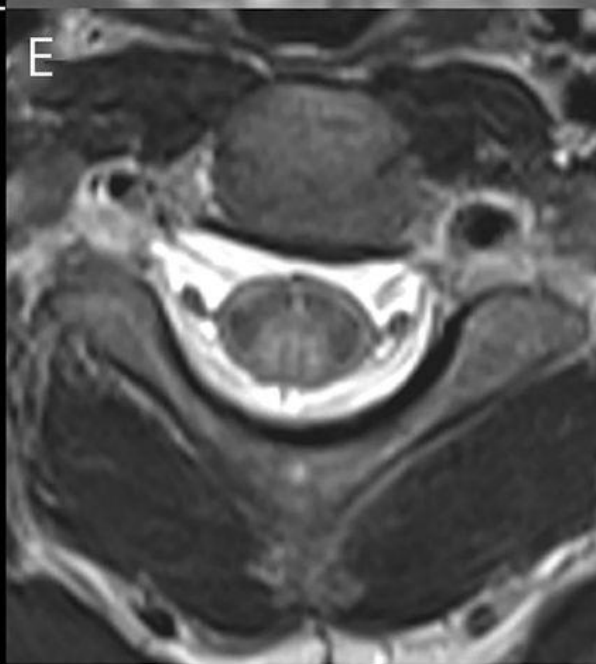
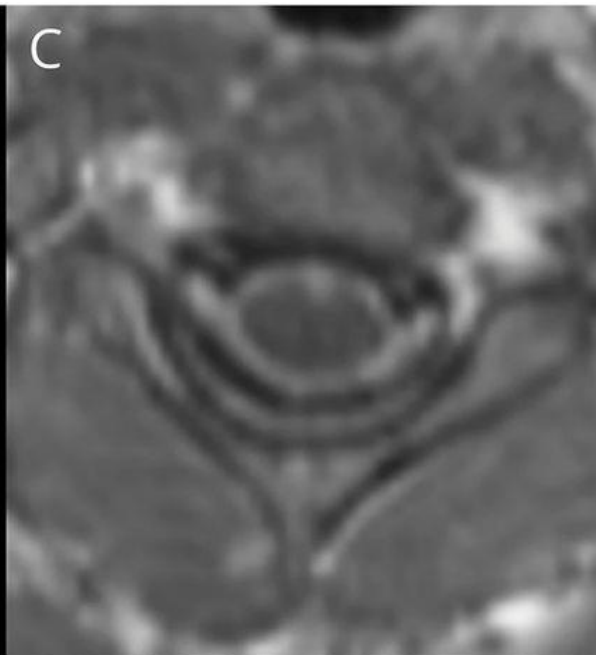
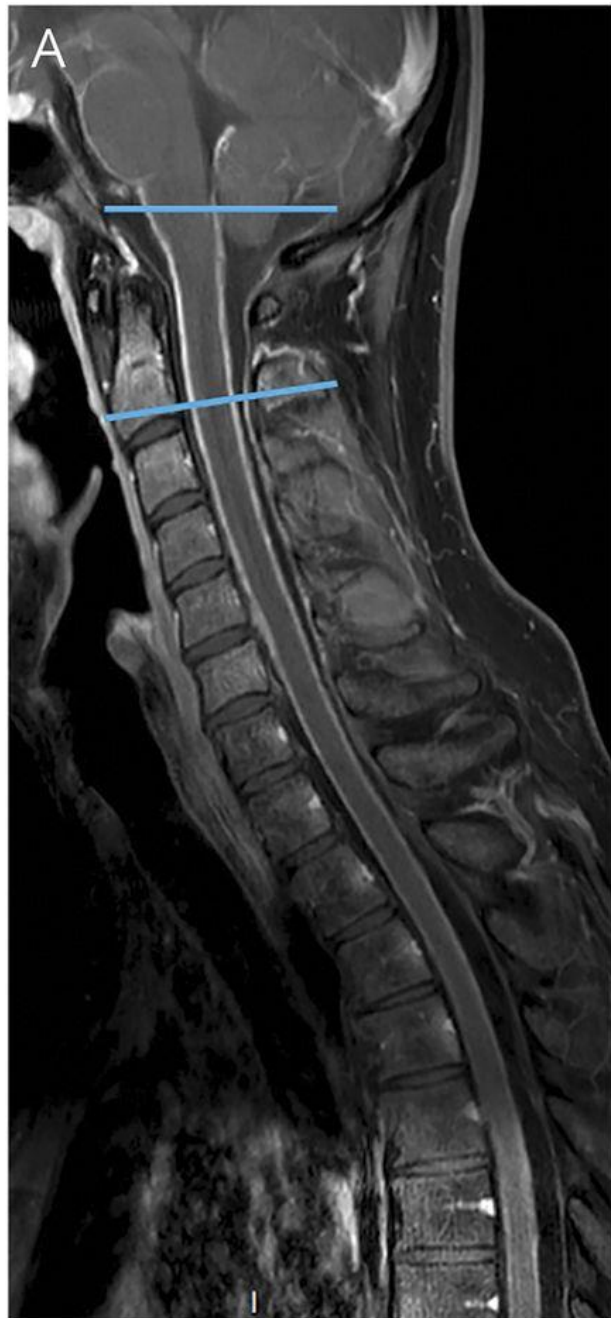
➤ Poliradicoloneuropatia

4. Neuroborreliosi tardiva

➤ Meningite o encefalomyelite cronica

➤ Neuropatia assonale cronica





Neuroborreliosi: Diagnosi

➤ Test sierologici

1. Dosaggio immunoenzimatico
2. Test di conferma mediante Western blot

➤ Esame del liquor

1. Pleiocitosi linfocitica
2. Aumento della proteinorrachia
3. Glucosio nella norma

Ascesso cerebrale

- Da infezioni contigue (orecchio medio-mastoide)
 1. Bacteroides
 2. Enterobacteriacee
 3. Pseudomonas Aeruginosa
- Da infezioni contigue (seni paranasali)
 1. Streptococchi
 2. Haemophilus
 3. Pseudomonas
 4. Staphylococcus Aureus
- Da diffusione ematogena
- Post traumatici
 1. Staphylococcus Aureus
 2. Staphylococcus Epidermidis

Ascesso cerebrale

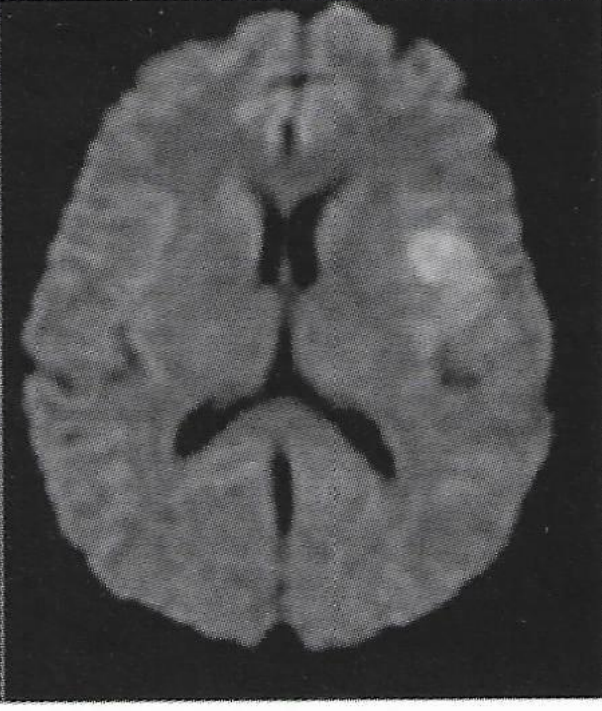
- Cefalea
- Febbre
- Segni neurologici focali
- Episodi critici
- Segni di ipertensione endocranica



T2



T1 con contrasto



Diffusione (DWI)

ENCEFALITI

ENCEFALITI

- Processo infiammatorio che coinvolge il parenchima cerebrale
- Nevrossiti
- In circa 1/3 dei casi genesi immuno-mediata
- 3,5-7,4 casi su 100.000 abitanti

VIRUS: HSV 1 e 2, VZV, EBV, CMV, Poliovirus, Enterovirus, Adenovirus, Morbillo, Parotite, Rosolia, JC virus, Influenza A e B, Dengue, HIV;

BATTERI: Neisseria meningitis, Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenza, Mycoplasma pneumonia, Streptococco A, Listeria, Mycobacterium, Clamidia, Borrelia, Brucella, Treponema pallidum

PARASSITI: Toxoplasma gondii

AUTOIMMUNITARIE: Paraneoplastiche e non paraneoplastiche

Table 2. Focal and Generalized Profiles of Encephalitis and Their Causes.*

Profile	Unknown Cause	Viral Cause	Infectious Nonviral Cause	Noninfectious Cause	Possible Viral Cause	Possible Nonviral Cause	Selected Other Noninfectious Causes
	<i>percent</i>						
Focal (% of total focal syndromes)							
Temporal lobe (53%)	52	34	10	4	HSV, VZV, enterovirus, EBV, HHV-6, influenza A or B virus	TB, mycoplasma, balamuthia, prion, RMSF, syphilis, fungal infection	Tumor, vasculitis or other vascular cause, autoimmune cause, paraneoplastic syndrome
Cerebellar (25%)	72	8	7	13	EBV, enterovirus, rotavirus, adenovirus, HCV	Mycoplasma	Paraneoplastic syndrome, autoimmune cause, vascular cause, neoplasm
Extrapyramidal or movement disorders due to thalamic or basal ganglia lesions (13%)	66	17	6	11	Respiratory viruses, EBV, WNV, enterovirus, HSV, VZV, HHV-6, SSPE	TB, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , mycoplasma, prion	Autoimmune cause, paraneoplastic syndrome, neoplasm, metabolic or toxic cause, vascular cause
Hydrocephalus (9%)	25	16	50	9	Enterovirus, parainfluenza virus, adenovirus	TB, fungal infection, bacterial infection	Sinus thrombosis
Generalized (% of total generalized syndromes)							
Multifocal white-matter lesions (36%)	63	19	12	6	Enterovirus, adenovirus, influenza A virus, WNV, HIV, EBV, VZV, HSV, SSPE, HMPV, rotavirus	<i>Balamuthia mandril-laris</i> , bartonella, mycoplasma	MS, NMO, ADEM, CNS lymphoma
Intractable seizures (19%)	72	15	10	3	Enterovirus, EBV, rotavirus, adenovirus, HSV, HHV-6	Mycoplasma	Metabolic or toxic cause
New-onset psychosis (15%)	59	16	6	19	HCV, HSV, VZV, enterovirus, rabies virus, influenza A virus	Bartonella, prion	Psychiatric cause, autoimmune cause, SLE
Diffuse cerebral edema (14%)	68	21	11	0	Influenza A or B virus, VZV, enterovirus, HSV, HMPV	Mycoplasma	
Recurrent or chronic inflammatory CNS disease (9%)	55	7	10	28		Mycoplasma	MS, vasculitis, autoimmune cause
Seizures with rapid recovery (7%)	36	28	32	4	EBV, enterovirus, adenovirus, influenza A or B virus	Bartonella, mycoplasma	Metabolic or toxic cause, epilepsy

* Data are from Chow et al.,²³ Glaser et al.,²⁴ and Beattie et al.²⁵ Focal profiles comprise signs and symptoms attributable to specific brain regions, and generalized profiles involve diffuse cerebral dysfunction, including diffuse cerebral edema, generalized seizures, and psychosis. ADEM denotes acute disseminated encephalomyelitis, CNS central nervous system, EBV Epstein-Barr virus, HCV hepatitis C virus, HHV human herpesvirus, HSV herpes simplex virus, HIV human immunodeficiency virus, HMPV human metapneumovirus, MS multiple sclerosis, NMO neuromyelitis optica, RMSF Rocky Mountain spotted fever, SLE systemic lupus erythematosus, SSPE subacute sclerosing panencephalitis (measles), TB tuberculosis, VZV varicella-zoster virus, and WNV West Nile virus.

Classificazione

- Polioencefaliti (poliovirus, coxsackievirus, echovirus, enterovirus)
- Leucoencefaliti (JC virus, HIV, encefalomielite acuta disseminata)
- Encefaliti con coinvolgimento di sostanza bianca e grigia (HSV1, HSV2, virus della varicella zoster, CMV, HIV)
- Encefaliti primarie (infiltrati linfomonocitari perivascolari interessanti prevalentemente la sostanza grigia)
- Encefaliti secondarie, post-infettive o para-infettive

Quadro clinico

- Febbre, malessere generale, mialgie
- Cefalea
- Sintomi neurologici focali
- Disfunzioni cognitive
- Alterazioni comportamentali
- Movimenti involontari
- Crisi epilettiche generalizzate o focali
- Ipotermia da disfunzione ipotalamica
- Alterazione dello stato di coscienza, stupor, coma

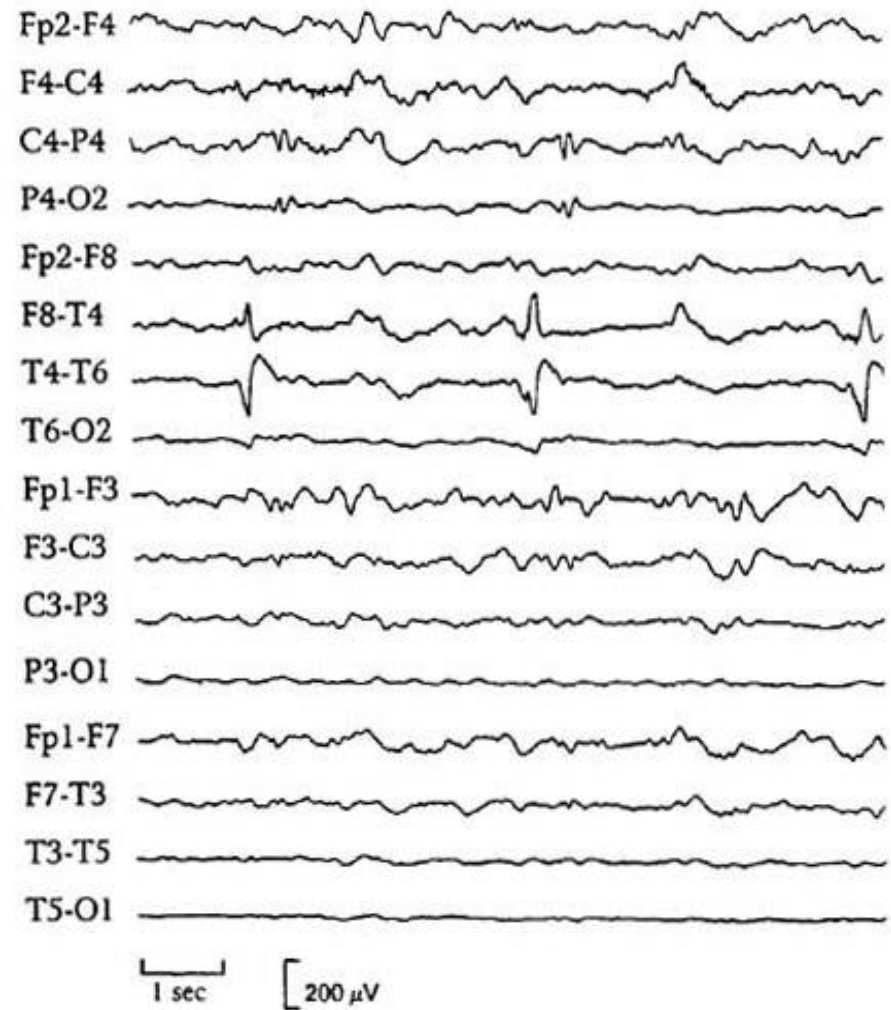
Diagnosi

- Anamnesi
- Esame clinico generale
- Esami ematochimici (DD con encefalopatie metaboliche)
- Rx torace
- EEG (scariche epilettiformi periodiche lateralizzate a livello temporale nella encefalite da Herpes simplex)
- RM
- Esame del liquor
- Ricerca di bande oligoclonali (encefalomieliti post-infettive)
- PCR

Encefalite da HSV1

- Sono colpite: lobo temporale infero-mediale, strutture limbiche, inclusi ippocampo, amigdala, corteccia olfattoria, insula e giro cingolato
- Encefalite necrotico-emorragica direttamente mediata dal virus, ma anche danno al SNC indiretto con meccanismo immunomediato

- Complessi periodici lateralizzati (su una o entrambe le regioni temporali di solito distanziati da 1 a 4 secondi nella HSE)
- Onde lente intermittenti di voltaggio elevato: onde delta o teta → periodic lateralized epileptiform discharges (PLED)

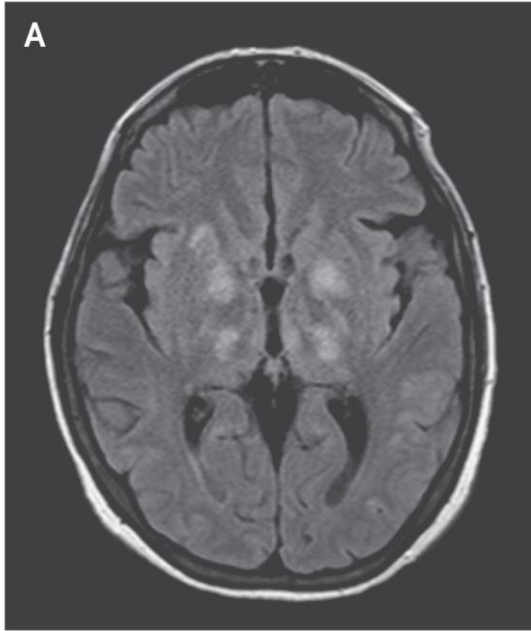


Encefalomielite acuta disseminata immunomediata (ADEM)

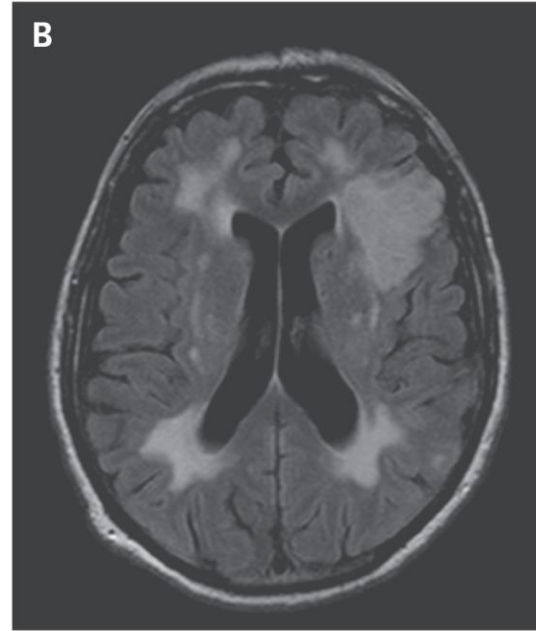
Condizione in cui si verifica una diffusa demielinizzazione con un decorso monofasico, spesso dopo una infezione virale certa o sospetta, presumibilmente in conseguenza di una reazione cellulo-mediata contro una componente normale del cervello, come la mielina

- Sensibilizzazione verso la proteina basica della mielina
- Infiltrazione perivascolare di mononucleati
- Demyelinizzazione perivenosa

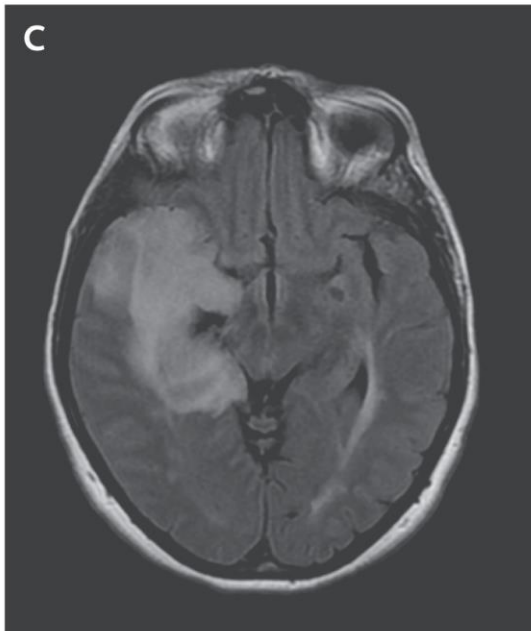
WEST NILE VIRUS



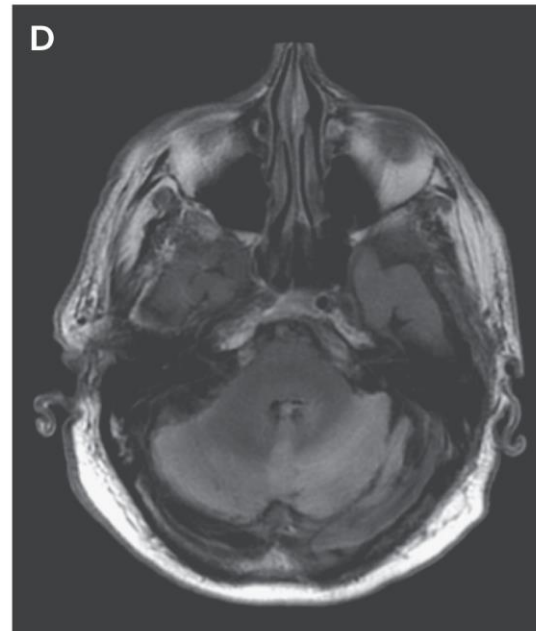
VARICELLA ZOSTER



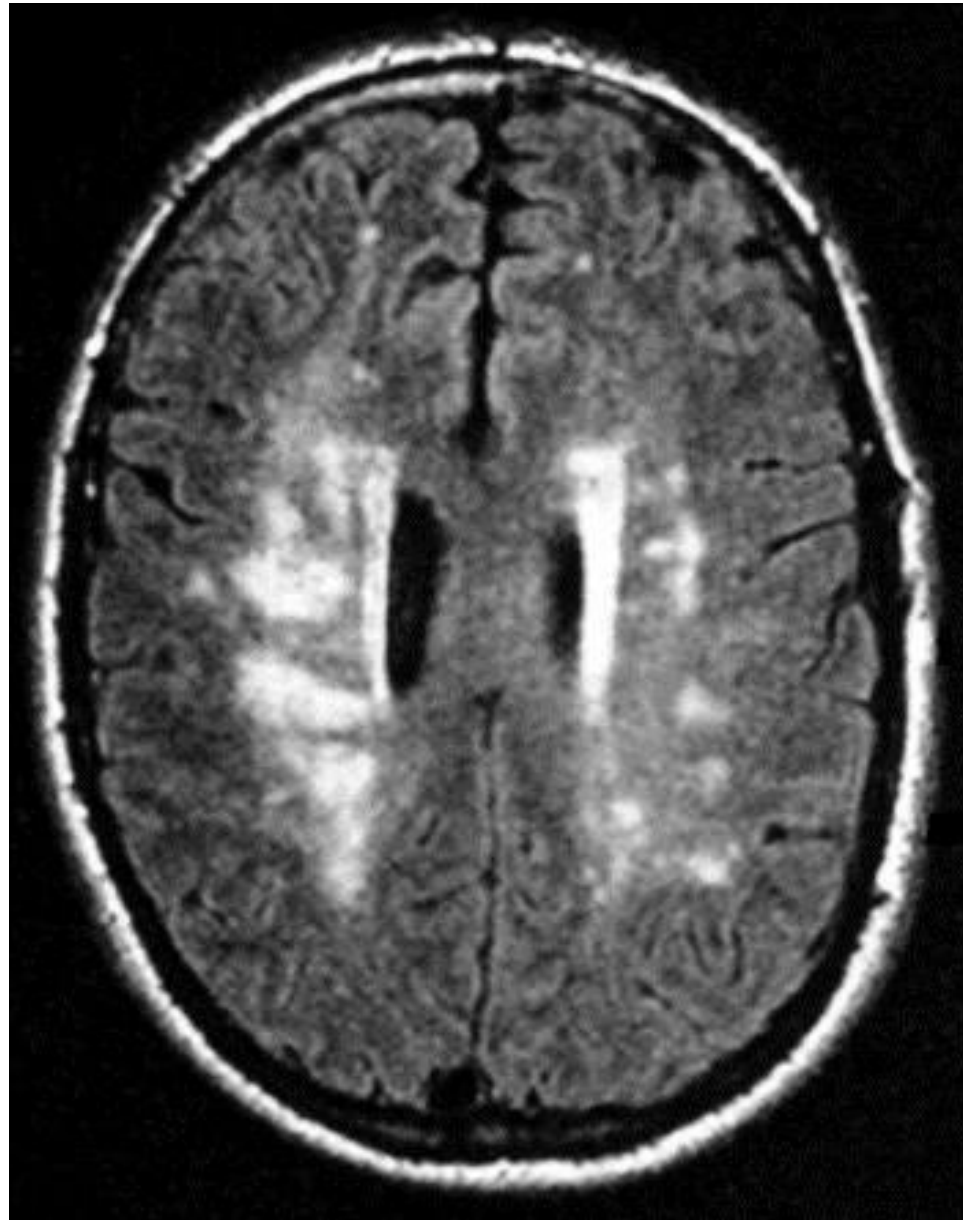
HERPES SIMPLEX



EPSTEIN-BARR VIRUS

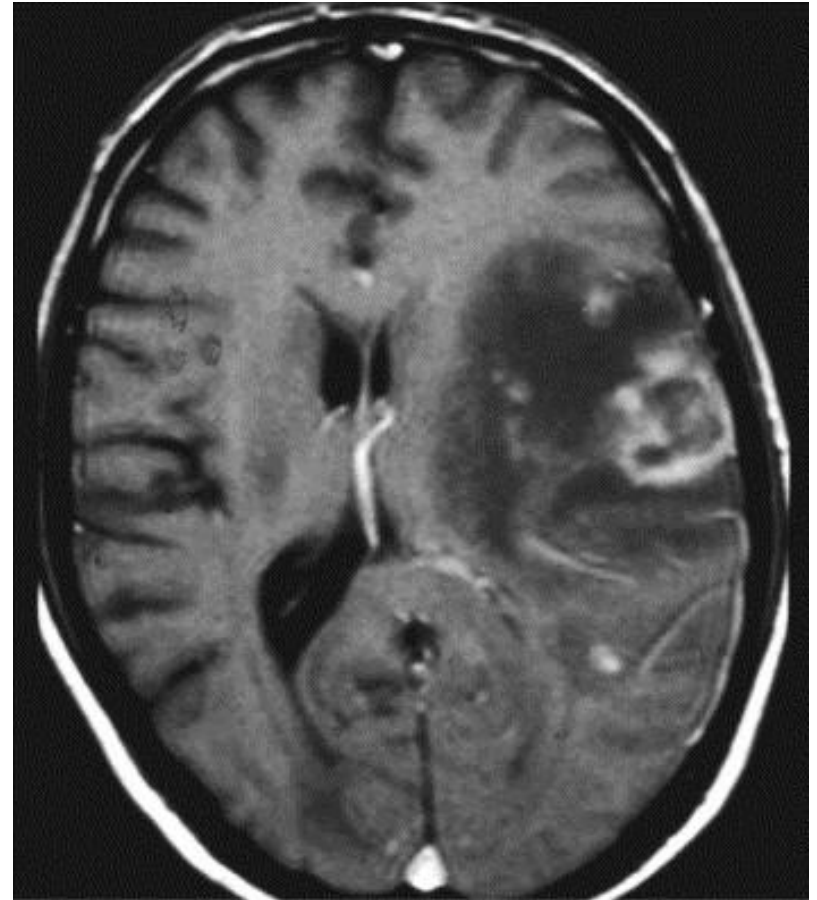
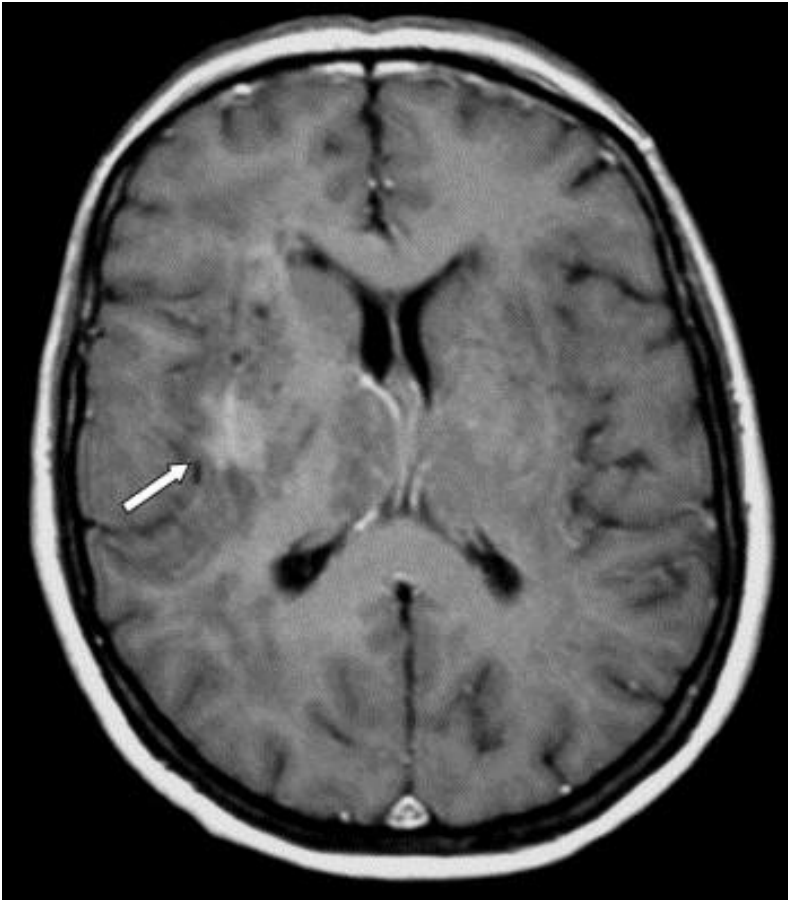


ENCEFALITE DA HIV



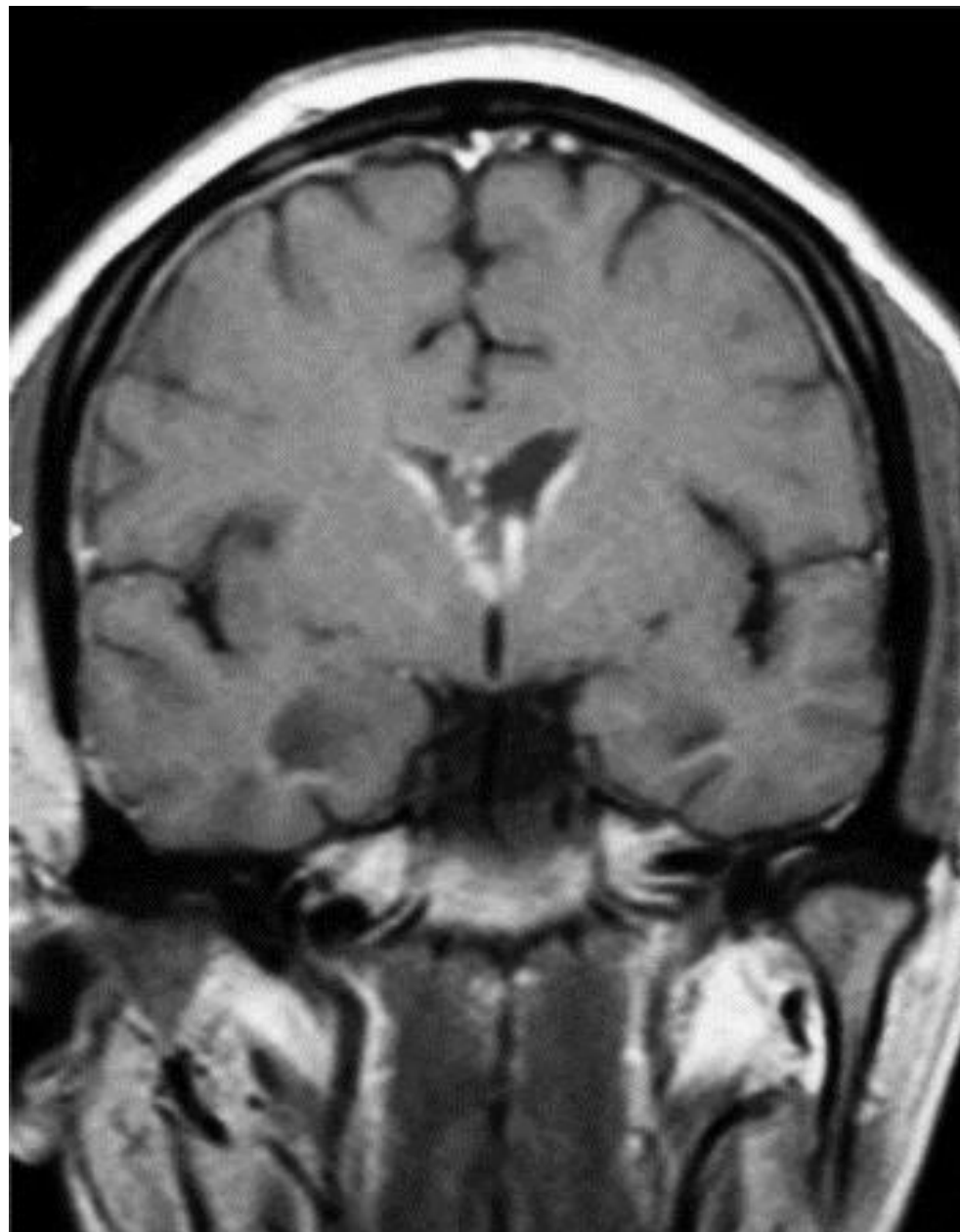
Offiah et al, 2005

ENCEFALITE DA TOXOPLASMA



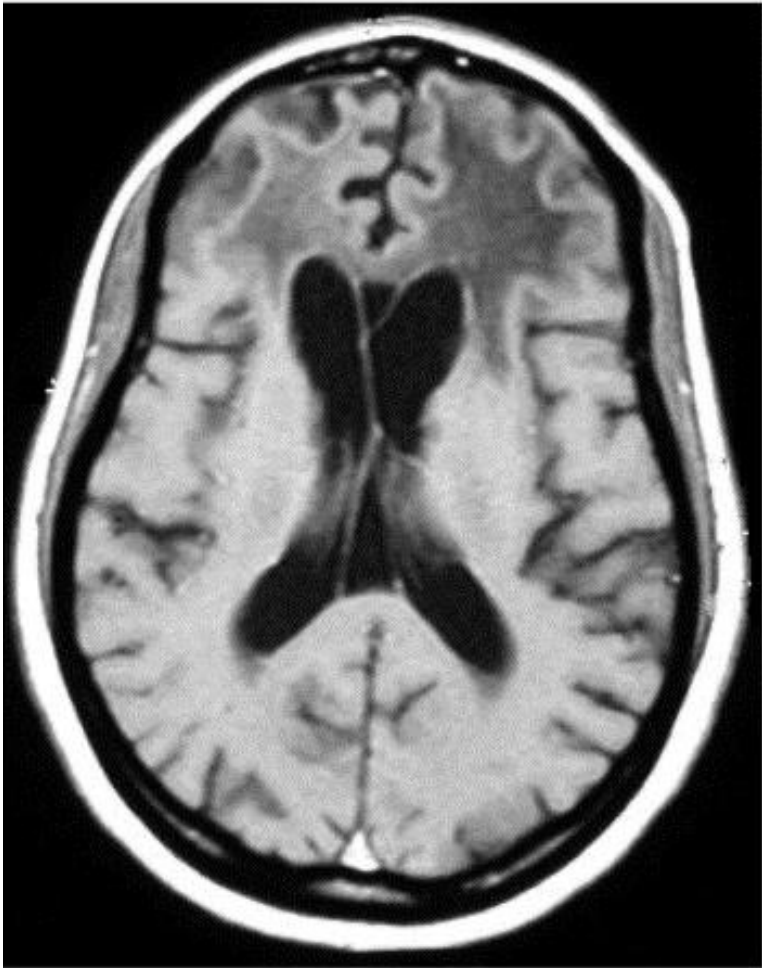
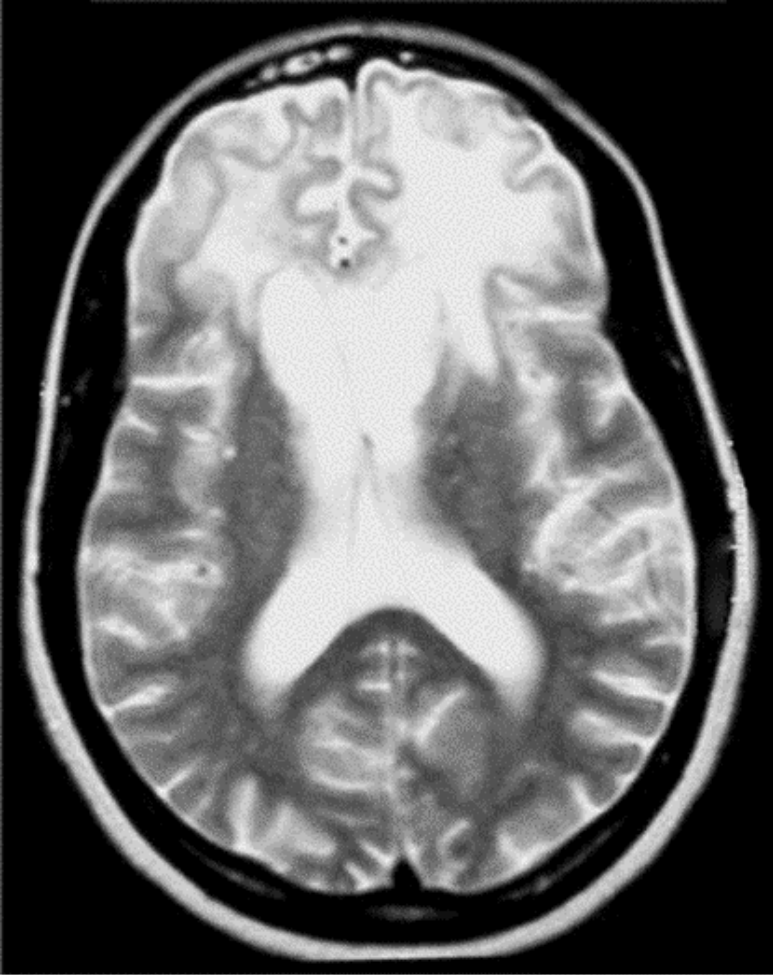
Offiah et al, 2005

ENCEFALITE DA CMV



Offiah et al, 2005

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA

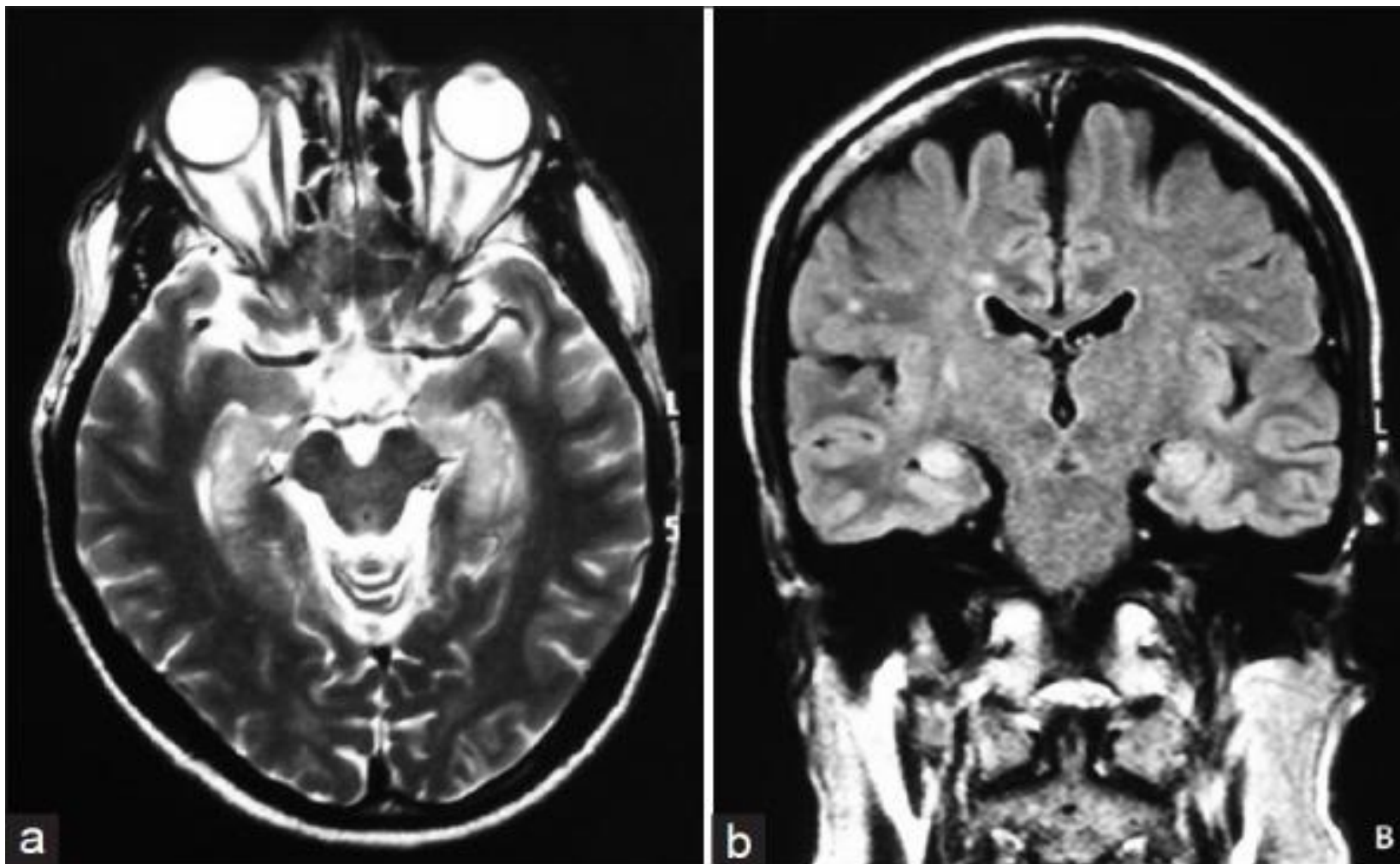


Offiah et al, 2005

ENCEFALITE LIMBICA

- Disturbi di memoria a breve termine
- Alterazioni dello stato di coscienza
- Disturbi psichiatrici-allucinazioni
- Crisi epilettiche

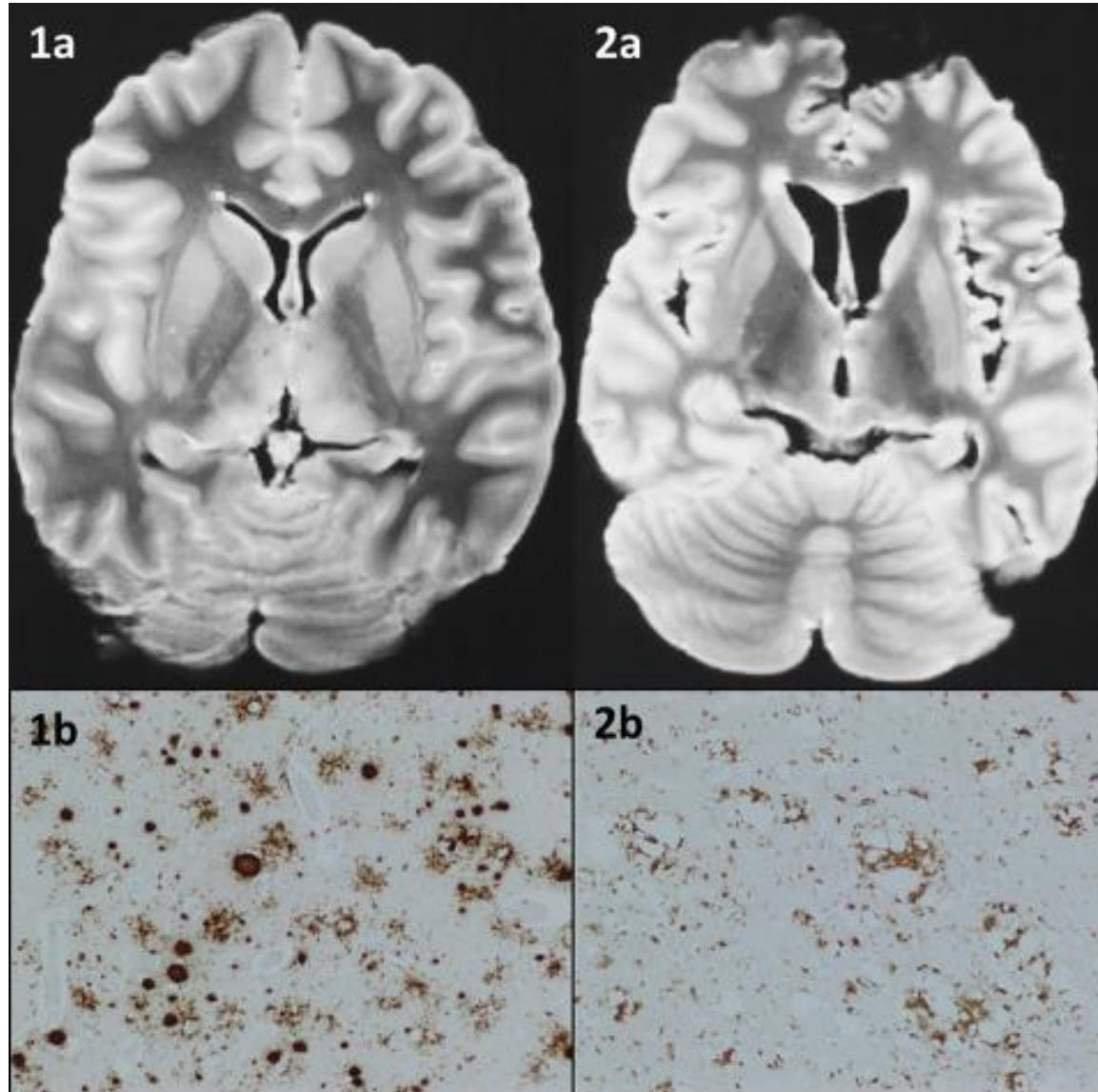
ENCEFALITE LIMBICA



Guan et al, 2015

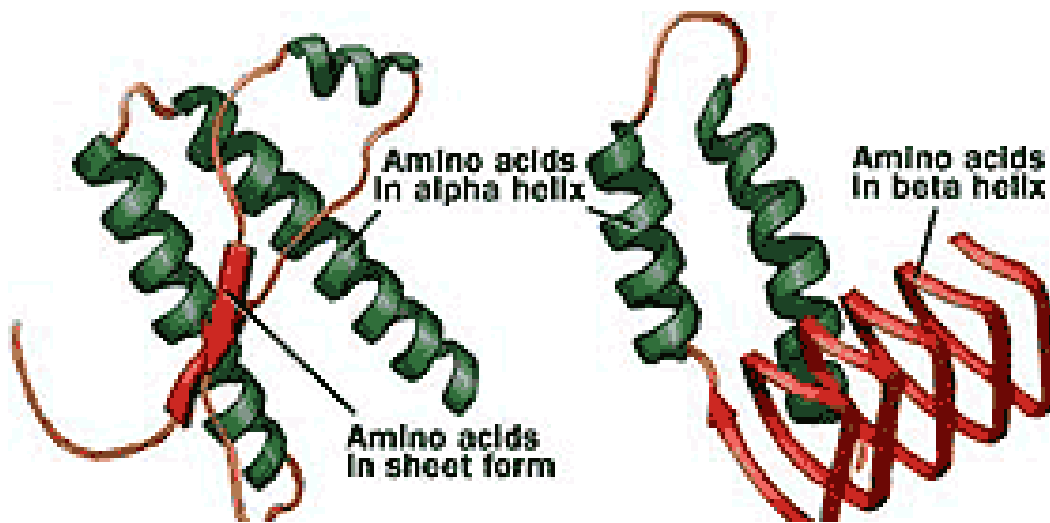
ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI

- Malattia di Creutzfeldt-Jacob
- Kuru
- Sindrome di Gerstmann-Straussler-Sheinker
- Insonnia familiare fatale
- Variante della Creutzfeldt-Jacob legata all'epidemia di encefalopatia spongiforme bovina



ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI

- Perdita neuronale, spongiosi del neuropilo, iperplasia ed ipertrofia delle cellule gliali
- Modificazione conformazionale proteina PrPC nell'isoforma patologica PrPSc



- Parziale resistenza alle proteasi;
- Insolubilità;
- Depositi di fibrille amiloidee;
- Replicazione mediante meccanismo autocatalitico

- Nel 10-15% dei casi mutazioni puntiformi gene PRNP
- Iatrogena
- Variante bovina

ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI

- Sintomi prodromici aspecifici
- Disturbi comportamentali
- Disturbi visivi
- Mioclonie
- Segni cerebellari
- Segni piramidali
- Segni extrapiramidali

- **EEG**: onde aguzze periodiche trifasiche o polifasiche
- **RM**: iperintensità di segnale nelle immagini pesate in T2 a livello dei gangli della base e del talamo
- **Identificazione PrPSc su tessuto bioptico cerebrale o della mucosa olfattoria**