

DECRETO DIREZIONE GENERALE SANITA' N. 6332 DEL 29.4.2005

Oggetto: **Linee guida per la sorveglianza, prevenzione e controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia.**

Il Direttore Generale

VISTA la normativa dell'Unione Europea in materia di sorveglianza delle malattie infettive ed in particolare i seguenti provvedimenti:

- Decisione n. 2119 che istituisce una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità (2119/98/CE) del 24 settembre 1998
- Decisione della Commissione sul sistema di allarme rapido e di reazione per la prevenzione e il controllo delle malattie trasmissibili (2000/57/CE) del 22 dicembre 1999
- Decisione relativa alle malattie trasmissibili da inserire progressivamente nella rete comunitaria (2000/96/CE) del 22 dicembre 1999
- Decisione che stabilisce la definizione di casi ai fini della dichiarazione delle malattie trasmissibili alla rete di sorveglianza comunitaria (2002/253/CE) del 19 marzo 2002
- Decisione che modifica le decisioni 2119/98/CE e 2002/253/CE

VISTO il d.m. Sanità 15 dicembre 1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse";

VISTO quanto previsto dalla normativa nazionale vigente in materia di sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive e diffuse, ed in particolare la Circolare Ministero della Sanità del 29/11/1993, con la quale, a partire dal 1994 è stato attivato dall'Istituto Superiore di Sanità un sistema di sorveglianza parallelo, anch'esso passivo, per le meningiti batteriche, che prevede l'invio, da parte del medico della struttura sanitaria ove è stata posta la diagnosi, di una scheda di segnalazione per i casi di meningite batterica e di malattia invasiva da meningococco e dei relativi ceppi isolati;

VISTO il Piano Regionale di Sviluppo della VII legislatura approvato con Deliberazione del Consiglio Regionale 10.10.2000 n. VII/39, in particolare l'obiettivo specifico 7.4.2 "Prevenzione delle malattie infettive", che prevede la predisposizione dei piani regionali per la prevenzione delle malattie infettive di maggior rilevanza sociale;

VISTO il Piano Socio Sanitario Regionale 2002 – 2004 approvato con d.c.r. 13 marzo 2002, n. VII/462 dove sono previsti strumenti ed azioni per la prevenzione delle malattie infettive e sessualmente trasmissibili;

VISTO il d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502, s.m.i, sul riordino in materia sanitaria;

VISTA la legge 11 luglio 1997, n. 31 "Norme per il riordino del servizio sanitario regionale sua integrazione con le attività dei servizi sociali", s.m.i.;

RICHIAMATA la DGR n. 18853 del 30.09.2004 "Sorveglianza, notifica, controllo delle malattie infettive – Revisione e riordino degli interventi di prevenzione in Regione Lombardia", con la quale si sono previste modifiche in ordine alla segnalazione di malattia infettiva, alla validazione e notifica ed agli interventi di controllo anche per quanto riguarda le meningiti batteriche;

CONSIDERATO che, a partire dall'anno 2002, è stata osservata, in alcune aree territoriali della Regione, una tendenza all'aumento di incidenza di alcune patologie infettive, quali le meningiti batteriche e le malattie invasive da meningococco;

VERIFICATO che tale tendenza si è già manifestata in alcuni Paesi Europei, come evidenziato nella Relazione sull'incontro del gruppo di lavoro della Commissione Europea per la sorveglianza delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo C, tenutasi il 26/27 febbraio 2002 a Lussemburgo, così da motivare l'avvio di specifici interventi di sorveglianza e profilassi vaccinale nei confronti della popolazione infantile;

RITENUTO necessario adottare misure di sorveglianza aggiuntive rispetto a quanto in atto, così da poter valutare approfonditamente le dimensioni del fenomeno sotto il profilo epidemiologico e, quindi, prospettare eventuali interventi di prevenzione specifica;

VISTO il Decreto Dirigenziale n. 6680 del 22.4.2004 "Costituzione gruppo di lavoro su sorveglianza e controllo meningiti batteriche ed infezioni invasive da meningococco", con il quale si dava mandato al gruppo di effettuare la valutazione dei dati epidemiologici riguardanti i casi di meningiti batteriche in residenti in Regione Lombardia nell'ultimo quinquennio e l'esame della letteratura scientifica al fine di valutare gli interventi di profilassi pre e post-esposizione in caso di infezioni da meningococco suscettibili di vaccinazione;

ATTESO che il suddetto Gruppo ha elaborato il documento "Linee - guida per la sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia", di cui all'allegato n. 1, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

RITENUTO di approvare il citato documento "Linee - guida per la sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia", di cui all'allegato n. 1

ATTESO che il sopraccitato documento "Linee - guida per la sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia", nell'ambito del riordino del sistema di sorveglianza, notifica, e di controllo delle malattie infettive, di cui alla citata d.g.r. 18853/04, dà indicazioni specifiche in materia di sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco;

CONSIDERATO che alla Direzione Generale Sanità, Unità Organizzativa Prevenzione, così come previsto e specificato nel citato allegato n. 1, compete:

- predisporre atti di programmazione, indirizzo e controllo in materia di sorveglianza, prevenzione e controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco;
- predisporre aggiornamenti delle Linee - guida per la sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia" di cui al citato allegato n. 1;
- definire la rete dei Laboratori di Microbiologia che effettuano la tipizzazione di stipti batterici responsabili di quadri di malattia invasiva - in particolare *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* - in grado di operare per l'identificazione dell'agente eziologico nell'arco delle 24 ore, individuandone una distribuzione territoriale di almeno 1 per ambito provinciale e comunque nelle Aziende Ospedaliere dove sia presente una UO di malattie infettive;
- condividere la decisione con il Dipartimento di Prevenzione Medica dell'ASL competente, previo confronto tecnico con l'Istituto Superiore di Sanità, di attivare un intervento di vaccinazione antimeningococco di gruppo C coniugato in un determinato territorio quando si verificano le condizioni previste nel citato Allegato n. 1;
- inviare i casi di meningite rispondenti al criterio di validazione nazionale al Ministero della Sanità;
- incrociare i dati con le Schede di Dimissioni Ospedaliere ai fini delle verifiche delle sottonotifiche, in collaborazione con l'U.O Qualità e Appropriatazza del Servizio Sanitario Regionale;

CONSIDERATO che alle Aziende Sanitarie Locali, così come previsto e specificato nel citato allegato n. 1, compete di:

- migliorare il sistema di sorveglianza, prevedendo la raccolta di ulteriori informazioni a fronte di casi di malattia ed attivando specifici contatti con i laboratori di microbiologia per reperire informazioni complete su isolamenti colturali;
- attivare tempestivamente, in caso meningite/malattia invasiva batterica, un canale informativo tra l'Azienda Ospedaliera, Struttura sanitaria di diagnosi e cura, e l'ASL, Dipartimento di Prevenzione medica, al fine di garantire gli aggiornamenti costante del percorso diagnostico;
- eseguire, a seguito di segnalazione di meningite batterica/malattia invasiva, l'inchiesta epidemiologica per l'individuazione dei contatti, attivando la collaborazione con le strutture sanitarie, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, le eventuali strutture collettive coinvolte, secondo le modalità indicate nel citato allegato n. 1, utilizzando la scheda guida per la conduzione dell'inchiesta epidemiologica - allegato n. 3, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- svolgere attraverso i Dipartimenti di Prevenzione medica una sorveglianza affinché le strutture sanitarie che effettuano diagnosi e cura delle meningite batteriche e malattie invasive trasmettano all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) secondo le modalità definite nell'allegato n. 2 parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- acquisire l'esito della tipizzazione batterica e procedere all'aggiornamento dei dati nel Sistema Informativo Malattie Infettive della Lombardia (SIMIL);
- validare la segnalazione ai fini della notifica alla Regione dei casi di meningite/malattia invasiva, sostenuti dai diversi agenti batterici, secondo la definizione di caso possibile, probabile o confermato, con il conseguente inserimento del dato stesso nel SIMIL;
- trasmettere, su richiesta, alla Direzione Generale Sanità, Unità Organizzativa Prevenzione, i dati acquisiti in corso di indagini epidemiologica;
- attuare i provvedimenti sorveglianza sanitaria e di controllo, comprensivi della chemiopprofilassi, qualora necessaria e senza oneri per l'utente, nei confronti dei conviventi e contatti, anche attraverso la collaborazione dei Responsabili delle strutture collettive, i Medici competenti e con la partecipazione attiva dei PLS e MMG, secondo le modalità indicate nel citato allegato 1;
- garantire l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipneumococco eptvalente e della vaccinazione antimeningococco di gruppo C coniugato alle categorie previste nel citato allegato n. 1;
- decidere, in accordo con la Direzione Generale Sanità, Unità Organizzativa Prevenzione, l'attivazione di un intervento di vaccinazione antimeningococco di gruppo C in un dato territorio/gruppo di popolazione, qualora si verificano le condizioni previste dal citato allegato n. 1.

CONSIDERATO che alla Struttura Sanitaria di diagnosi e cura il cui Laboratorio, così come previsto e specificato nel citato allegato n. 1, ha effettuato l'isolamento del ceppo batterico compete di:

- inviare all'ISS del ceppo isolato, secondo le modalità di cui all'allegato 2;
- trasmettere alla ASL competente copia della scheda di sorveglianza speciale trasmessa all'ISS.

RITENUTO di rinviare a successivo atto regionale l'individuazione di strumenti normativi adeguati a garantire al di fuori del percorso delle vaccinazioni raccomandate, la equa fruibilità per ogni cittadino delle vaccinazioni antimeningococcica ed antipneumococcica, nell'ambito di una logica di protezione individuale, fermo restando la salvaguardia del principio dell'appropriatezza e della tutela della salute collettiva;

RITENUTO di procedere alla pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, di renderlo disponibile sul sito web della Direzione Generale Sanità e di trasmetterlo al Ministero della Salute;

VISTO l'art. 17 della Legge Regionale 23 luglio 1996 n.16 e s.m.i. che individua le competenze ed i poteri dei Direttori Generali;

VISTA la D.G.R. n.VII/4 del 24.5.2000 "Avvio della VII Legislatura.Costituzione delle direzioni generali e nomina dei direttori generali e s.m.i.";

VISTA la D.G.R.n.VII/11699 del 23.12.2002 "Disposizioni di carattere organizzativo – 4°provvedimento 2002" e s.m.i., con la quale è stato conferito l'incarico di Direttore Generale della DG Sanità al Dr.Carlo Lucchina;

Decreta

1. di approvare il documento "Linee-guida per la sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia" allegato al presente Decreto di cui costituisce parte integrante;
2. di stabilire che, così come previsto e specificato nel citato allegato 1:
 - a. compete alla Direzione Generale Sanità, U.O Prevenzione l'attività di programmazione, indirizzo e controllo in materia di sorveglianza, prevenzione e controllo delle meningite batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco ed in particolare:
 - predisporre atti di programmazione, indirizzo e controllo in materia di sorveglianza, prevenzione e controllo delle meningite batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco;
 - predisporre aggiornamenti delle Linee - guida per la sorveglianza, prevenzione, controllo delle meningiti batteriche e malattie invasive da meningococco, emofilo e pneumococco, in Regione Lombardia" di cui al citato allegato n. 1;
 - definire la rete dei Laboratori di Microbiologia che effettuano la tipizzazione di stipti batterici responsabili di quadri di malattia invasiva - in particolare *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* - in grado di operare per l'identificazione dell'agente eziologico nell' arco delle 24 ore, individuandone una distribuzione territoriale di almeno 1 per ambito provinciale e comunque nelle Aziende Ospedaliere dove sia presente una UO di malattie infettive;
 - condividere la decisione con il Dipartimento di Prevenzione Medica dell'ASL competente, previo confronto tecnico con l'Istituto Superiore di Sanità, di attivare un intervento di vaccinazione antimeningococco di gruppo C coniugato in un determinato territorio quando si verificano le condizioni previste nel citato Allegato n. 1;
 - inviare i casi di meningite rispondenti al criterio di validazione nazionale al Ministero della Sanità;
 - incrociare i dati con le Schede di Dimissioni Ospedaliere ai fini delle verifiche delle sottonotifiche, in collaborazione con l'U.O Qualità e Appropriatezza del Servizio Sanitario Regionale;
 - b. compete alle Aziende sanitarie Locali di:
 - migliorare il sistema di sorveglianza, prevedendo la raccolta di ulteriori informazioni a fronte di casi di malattia ed attivando specifici contatti con i laboratori di microbiologia per reperire informazioni complete su isolamenti colturali;
 - attivare tempestivamente, in caso meningite/malattia invasiva batterica, un canale informativo tra l'Azienda Ospedaliera, Struttura sanitaria di diagnosi e cura, e l'ASL,

- Dipartimento di Prevenzione medica, al fine di garantire gli aggiornamenti costanti del percorso diagnostico;
- eseguire, a seguito di segnalazione di meningite batterica/malattia invasiva, l'inchiesta epidemiologica per l'individuazione dei contatti, attivando la collaborazione con le strutture sanitarie, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, le eventuali strutture collettive coinvolte, secondo le modalità indicate nel citato allegato n. 1, utilizzando la scheda guida per la conduzione dell'inchiesta epidemiologica di cui all'allegato n. 3, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
 - svolgere attraverso i Dipartimenti di Prevenzione medica una sorveglianza affinché le strutture sanitarie che effettuano diagnosi e cura delle meningiti batteriche e malattie invasive trasmettano all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) secondo le modalità definite nell'allegato n. 2 parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
 - acquisire l'esito della tipizzazione batterica e procedere all'aggiornamento dei dati in Sistema Informativo Malattie Infettive della Lombardia (SIMIL);
 - validare la segnalazione ai fini della notifica alla Regione dei casi di meningite/malattia invasiva, sostenuti dai diversi agenti batterici, secondo la definizione di caso possibile, probabile o confermato, con il conseguente inserimento del dato stesso nel SIMIL;
 - trasmettere, su richiesta, alla Direzione Generale Sanità, U.O. Prevenzione i dati acquisiti in corso di indagine epidemiologica;
 - attuare i provvedimenti di sorveglianza sanitaria e di controllo, comprensivi della chemiprofilassi, qualora necessaria e senza oneri per l'utente, nei confronti dei conviventi e contatti, anche attraverso la collaborazione dei Responsabili delle strutture collettive, i Medici competenti e con la partecipazione attiva dei PLS e MMG, secondo le modalità indicate nel citato allegato 1;
 - garantire l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipneumococco eptvalente e della vaccinazione antimeningococco di gruppo C coniugato alle categorie previste nel citato allegato n. 1;
 - decidere, in accordo con la Direzione Generale Sanità, Unità Organizzativa Prevenzione, l'attivazione di un intervento di vaccinazione antimeningococco di gruppo C in un dato territorio/gruppo di popolazione, qualora si verificano le condizioni previste dal citato allegato n. 1;
- c. compete alla Struttura Sanitaria di diagnosi e cura il cui Laboratorio ha effettuato l'isolamento del ceppo batterico di:
- inviare all'ISS del ceppo isolato, secondo le modalità di cui all'allegato 2;
 - trasmettere alla ASL competente copia della scheda di sorveglianza speciale trasmessa all'ISS;
3. di rinviare a successivo atto regionale l'individuazione di strumenti normativi adeguati a garantire al di fuori del percorso delle vaccinazioni raccomandate, la equa fruibilità per ogni cittadino delle vaccinazioni antimeningococcica ed antipneumococcica, nell'ambito di una logica di protezione individuale, fermo restando la salvaguardia del principio dell'appropriatezza e della tutela della salute collettiva;
4. di disporre la pubblicazione del presente decreto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, di renderlo disponibile sul sito web della Direzione Generale Sanità e di trasmetterlo al Ministero della Salute.

Il Direttore Generale
Carlo Lucchina



Regione Lombardia
Sanità

***LINEE-GUIDA PER LA SORVEGLIANZA, PREVENZIONE,
CONTROLLO DELLE MENINGITI BATTERICHE E
MALATTIE INVASIVE DA MENINGOCOCCO,
EMOFILO E PNEUMOCOCCO, IN REGIONE
LOMBARDIA***

A cura di :

*Amedeo Amadei
Spinello Antinori
Annamaria Belloni
Antonio Boccazzi
Francesco Castelli
Regina Esposito
Maria Gramegna
Giuseppe Imbalzano
Luigi Macchi
Enrico Magliano
Piero Marone
Anna Pavan
Pasquale Pellino
Marco Tinelli
Gian Vincenzo Zuccotti*

Si ringrazia per la collaborazione:

*Annalaura Erroi
Marco Mentasti*

Indice

Introduzione

1. Epidemiologia delle meningiti batteriche
 - 1.1. Situazione e trend a livello europeo e nazionale
 - 1.2. Epidemiologia delle meningiti batteriche In Regione Lombardia 2000 – 2004
2. Diagnosi microbiologica
 - 2.1. Esami disponibili e criteri guida per la conduzione
 - 2.2. Aspetti organizzativi connessi con il percorso diagnostico
3. Miglioramento della sorveglianza epidemiologica
 - 3.1. I flussi correnti e consolidati
 - 3.2. La segnalazione
 - 3.3. La validazione
 - 3.4. Il potenziamento della sorveglianza passiva
 - 3.5. La sorveglianza attiva
4. Inchiesta epidemiologica sul caso
5. Strategie vaccinali
 - 5.1. Strategie vaccinali per la prevenzione
 - 5.2. Strategie vaccinali per il controllo dei casi secondari
6. Comunicazione e coordinamento della 'rete'
7. Bibliografia

Allegati

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è manifestata una crescente attenzione nei confronti delle meningiti batteriche e più in generale delle malattie invasive da meningococco: ciò sia a motivo di effettivi mutamenti epidemiologici che dell'impatto sociale che tali quadri clinici determinano.

Benché si tratti di malattie note alla medicina e ben conosciute, soprattutto sotto il versante della diagnosi e della cura, è tuttavia innegabile che molti aspetti, soprattutto di natura epidemiologica necessitano di ulteriori approfondimenti; tale esigenza è diffusa non solo nella nostra Regione e Paese, ma all'interno della Comunità Europea, essendo stati all'uopo istituiti appositi osservatori.

In Lombardia il fenomeno ha avuto una epicrisi nel corso del 2003, raggiungendo un'incidenza particolarmente elevata, ma, soprattutto, con una modifica degli agenti batterici e di loro sottogruppi, più frequentemente coinvolti.

Conseguentemente si è ritenuto necessario procedere ad una revisione della casistica dell'ultimo quinquennio, onde evidenziare aspetti della diffusione e caratteristiche epidemiologiche dei soggetti colpiti, cosicché da poter poi delineare le migliori modalità per realizzare un sistema di sorveglianza specifico, gli interventi da porre in atto a fronte di casi singoli o focolai epidemici ed infine le strategie preventive con l'utilizzo dei preparati vaccinali disponibili.

Le presenti linee-guida, partendo dunque dal quadro epidemiologico, hanno lo scopo di mantenere un elevato livello di sorveglianza nei confronti di dette patologie, così da coglierne precocemente i mutamenti, evitando che le politiche preventive soggiacciano a logiche determinate dal pur giustificabile allarmismo che spesso si verifica, implementando interventi di dimostrata efficacia ed utilità.

1. Epidemiologia

1.1 Situazione e trend a livello europeo e nazionale

Numerosi documenti e lavori scientifici hanno evidenziato, in diversi Paesi Europei a partire dal 1997, mutamenti dell'epidemiologia delle meningiti batteriche, ed in particolare di quella meningococcica.

Di particolare interesse il resoconto sull'incontro del gruppo di lavoro della Commissione Europea per la sorveglianza delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo C, tenutosi il 22 maggio 2002 a Lussemburgo, nel corso del quale è stata effettuata una analisi del trend epidemiologico e distribuzione della meningite meningococcica di gruppo C, ed un confronto sulle politiche vaccinali dei singoli paesi ed i criteri che hanno informato le differenti decisioni.

Il rapporto del coordinatore della "Rete di sorveglianza nei paesi europei per *Haemophilus influenzae* e per *Neisseria meningitidis*", rete che ha come scopo da un lato il miglioramento dell'acquisizione dei dati sulla malattia invasiva da meningococco in Unione Europea e dall'altro la standardizzazione dei metodi di laboratorio per la caratterizzazione dei ceppi isolati di *Neisseria meningitidis*, evidenziava nel 2000 un'incidenza delle infezioni di *Neisseria meningitidis*, confermate in laboratorio, variabile tra i differenti Paesi da 0,21 al 12,27/100.000, con una proporzione dovuta al sierogruppo C variabile dal 6 al 56% (range 0,05 – 3,71/100.000).

Il rapporto febbraio 2002 del progetto di sorveglianza delle meningiti batteriche in Europa evidenzia che la pressoché totalità dei casi (95%) di malattia invasiva da meningococco nel periodo luglio 1999-giugno 2000 (n.

8279 casi con conferma di laboratorio segnalati da 16 Paesi/regioni europee) era provocata dai sierogruppi B e C, con una prevalenza del sierogruppo B (63%).

La maggior parte dei casi e la maggior incidenza si ha nei bambini in età pre-scolare, con un secondo picco, pur di minore entità, nell'adolescenza (15 -19 anni).

La prevalenza dei casi fatali (complessivamente 6,9%) aumenta con l'età, presentando una variabilità da paese a paese e tra i differenti sierogruppi.

Il rapporto EU-IBIS "Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe in 2002", sostanzialmente rileva il medesimo quadro epidemiologico.

L'incidenza di malattia meningococcica con isolamento colturale (n. 4422) varia, nei diversi Paesi, tra lo 0,3 ed il 4,7 per 100.000, con picchi di incidenza prima dei 4 anni di età e negli adolescenti.

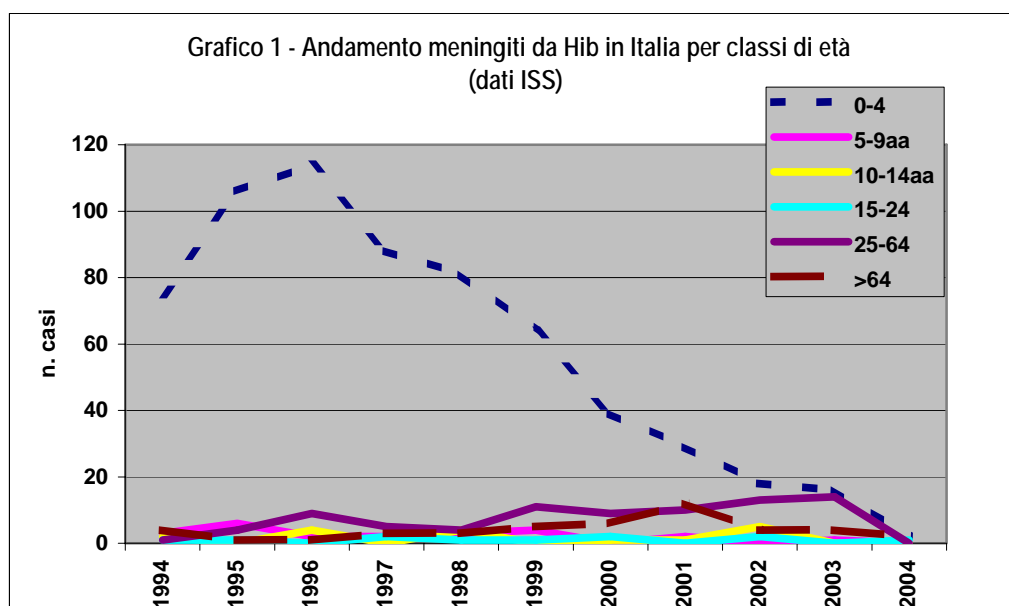
Il sierogruppo B è il più rappresentato, seguito dal sierogruppo C; Belgio ed Olanda evidenziano un aumento di quest'ultimo tra il 1999 ed il 2001 ed un successivo declino nel 2002, verosimilmente a seguito dell'introduzione della vaccinazione. Analogo andamento si è verificato in Inghilterra e Galles, Grecia, Irlanda e Spagna. Il tasso di letalità, più elevato nei soggetti anziani, è passato dal 7 al 8%, ma la comparazione tra i differenti paesi risulta difficoltosa e poco rappresentativa per le differenti metodiche di codifica del decesso e di definizione del denominatore tra i diversi paesi. La percentuale di casi fatali risulta bassa per il sierogruppo B, alta (12%) per il sierogruppo C, seguito da Y (10%) e W135 (10% nel 2001).

In Italia una speciale sorveglianza sulle meningiti batteriche è stata attivata dal 1994, parallelamente al tradizionale sistema della notifica di malattie infettive, che comprendeva la sola meningite meningococcica.

Il nuovo sistema, supportato dall'Istituto Superiore di Sanità, è progressivamente migliorato, in relazione alla completezza dei casi ed alla loro identificazione eziologica - essendo previsto l'invio dei ceppi all'ISS dei casi segnalati - pur permanendo una percentuale ancora discreta, intorno al 20%, di meningiti senza identificazione del patogeno.

Nei dieci anni di sorveglianza speciale, il patogeno più frequentemente identificato dall'ISS è stato lo *Streptococcus pneumoniae*, seguito da *Neisseria meningitidis* e da *Haemophilus influenzae* (Hib).

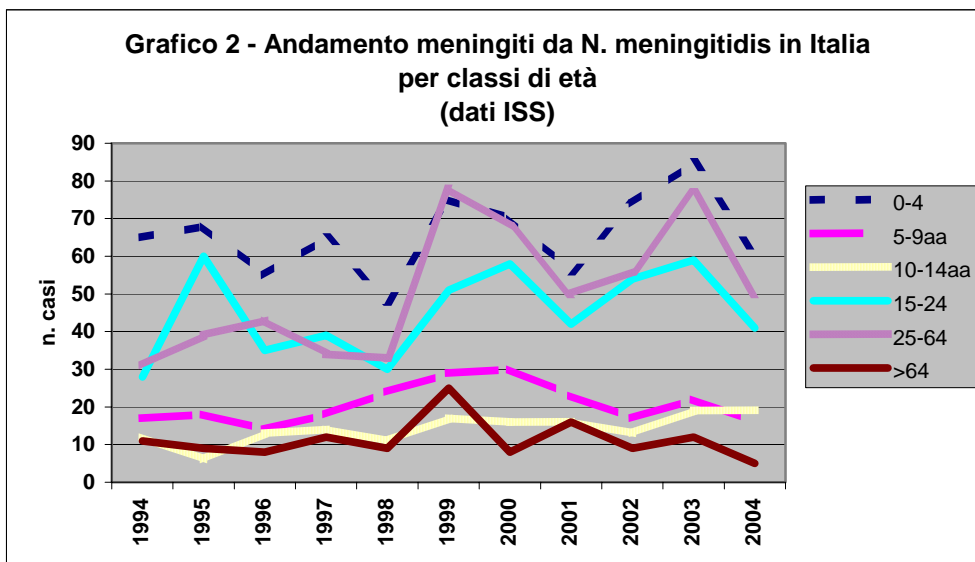
Si è osservato un aumento delle segnalazioni da pneumococco e da meningococco, mentre è evidente il calo dei quadri sostenuti da *Haemophilus influenzae*, in larga misura in età pediatrica e dunque in gran parte attribuibile all'introduzione della vaccinazione (grafico 1).



Complessivamente l'incidenza delle malattie invasive da meningococco negli ultimi anni, pari ad un valore medio di 0,4/100.000, è risultata molto bassa rispetto al resto d'Europa; uno studio di cattura-ricattura della

regione Lazio, effettuato per valutare una sottostima del fenomeno, ha portato ad un aggiustamento rispetto alla sottonotifica, elevando il tasso a 0,5/100.000 .

Nel grafico 2 è riportata la frequenza assoluta dei casi di meningite meningococcica per fasce di età; si registra il rischio più elevato nelle età comprese tra 0 e 4 anni, come segnalato anche in letteratura.



Riguardo alla prevalenza dei differenti sierogruppi di *Neisseria meningitidis*, negli ultimi anni il sierogruppo B risulta essere predominante (tabella 1), con un recente incremento nella proporzione dei casi attribuiti al gruppo C; in base ai dati provvisori del 2004 quest'ultimo risulta essere responsabile di più del 57% dei casi identificati. I fenotipi più rappresentati del sierogruppo C sono il C:2 a:P1.5 e C:2 b:P1.5.

Tabella 1 – Prevalenza dei sierogruppi B e C sul totale dei meningococchi identificati

	Sierogruppo	0-4	05-09	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE	%
1999	B	35	8	4	25	20	6	0	98	78,40
	C	4	1	1	5	14	2	0	27	21,60
2000	B	29	12	3	18	27	1	0	90	71,43
	C	6	2	3	17	8	0	0	36	28,57
2001	B	27	6	5	13	13	2	0	66	75,00
	C	4	5	1	4	5	3	0	22	25,00
2002	B	27	8	3	12	15	3	1	69	60,00
	C	21	3	3	9	9	1	0	46	40,00
2003	B	28	9	6	18	24	5	0	90	57,32
	C	23	5	5	17	16	1	0	67	42,68
2004	B	16	3	2	14	19	1	0	55	45,08
	C	31	5	9	13	16	1	0	75	57,69

Dal punto di vista clinico l'infezione da *Neisseria meningitidis* risulta associata a meningite nel 68% dei casi; a meningite con sepsi nel 14% dei casi; a sepsi isolata nel 16% dei casi e ad altri quadri nel 2%.

La mortalità complessiva di tutte queste forme si attesta al di sotto del 10%, ma si concentra maggiormente nei casi di sepsi, in cui raggiunge il 18%.

1.2 Epidemiologia delle meningiti batteriche In Regione Lombardia 2000 - 2004

L'analisi dei dati epidemiologici delle meningiti batteriche è complessa e spesso non consente di delineare in modo approfondito il fenomeno.

Allo scopo di disporre di un'analisi maggiormente rappresentativa della realtà epidemiologica si è dunque proceduto ad una verifica con le ASL relativamente ai dati del periodo 2000-2004, richiedendo elenco nominativo dei casi di meningite/sepsi oggetto di notifica o segnalazione al sistema di sorveglianza speciale¹, e, ove disponibili, ulteriori notizie sull'esito, la presenza di eventuali fattori predisponenti, il numero di soggetti profilassati.

Successivamente i dati pervenuti sono stati posti a confronto con quanto cortesemente fornito dall'ISS, relativamente ai dati nominativi del medesimo periodo inseriti nel sistema di sorveglianza speciale.

I dati sono stati dunque elaborati per i parametri di principale interesse.

Nella Tabella e Grafico 3 sono indicati i casi segnalati, tramite il sistema di notifica e/o di sorveglianza speciale: si evidenzia che, dopo una sostanziale stabilità negli anni 2000 e 2001, nel biennio successivo si sono registrati considerevoli aumenti, attribuibili perlopiù a *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*; in incremento anche i casi di meningite batterica da agente non identificato.

L'incremento è reale ed effettivo pur non configurando necessariamente un trend: va ricordato che il 1999, in Lombardia² ma anche nel resto d'Italia, presentò un picco superiore al biennio successivo e che i dati complessivi 2004³, pur provvisori, non sembrano confermare ulteriori incrementi, quanto, piuttosto un relativo decremento.

Tabella 3 - Casi di meningite/sepsi per anno e agente patogeno

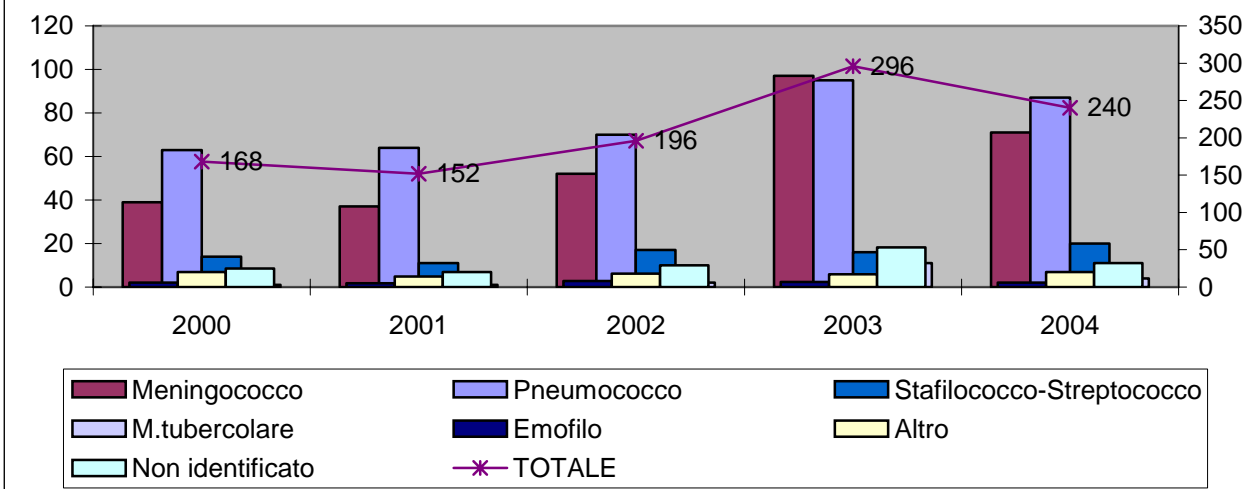
	2000	2001	2002	2003	2004
Meningococco	39	37	52	97	71
Pneumococco	63	64	70	95	87
Stafilococco-Streptococco	14	11	17	16	20
M.tubercolare	1	1	2	11	4
Emofilo	6	5	8	7	6
Altro	20	14	18	17	20
Non identificato	25	20	29	53	32
TOTALE	168	152	196	296	240

¹ La Regione Lombardia prevede l'inserimento nel database delle notifiche anche dei casi segnalati tramite il solo sistema della sorveglianza speciale, provvedendo poi all'invio al Ministero dei soli casi notificabili secondo le regole nazionali.

² I casi registrati furono 228 (69 da Pneumococco e 61 da Meningococco)

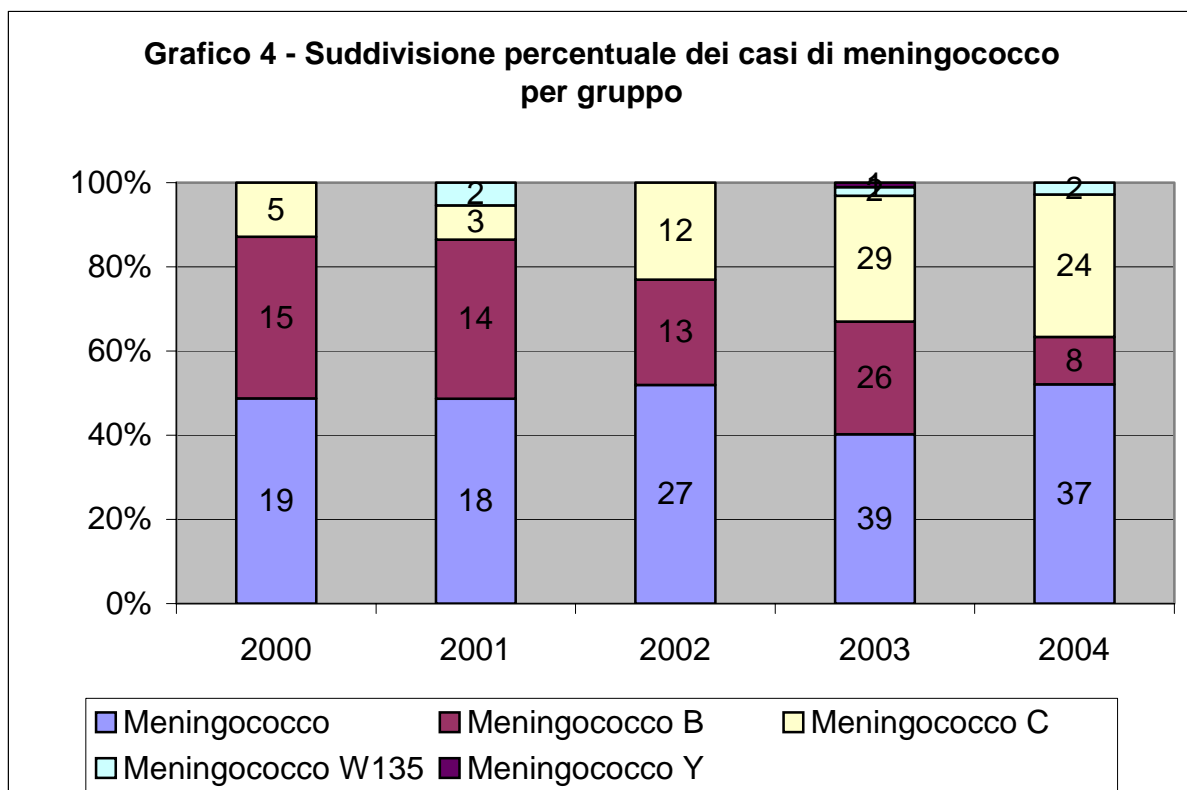
³ I dati del 1° semestre oggetto di elaborazione possono essere considerati definitivi

Grafico 3 - Casi di meningite/sepsi per anno ed agente



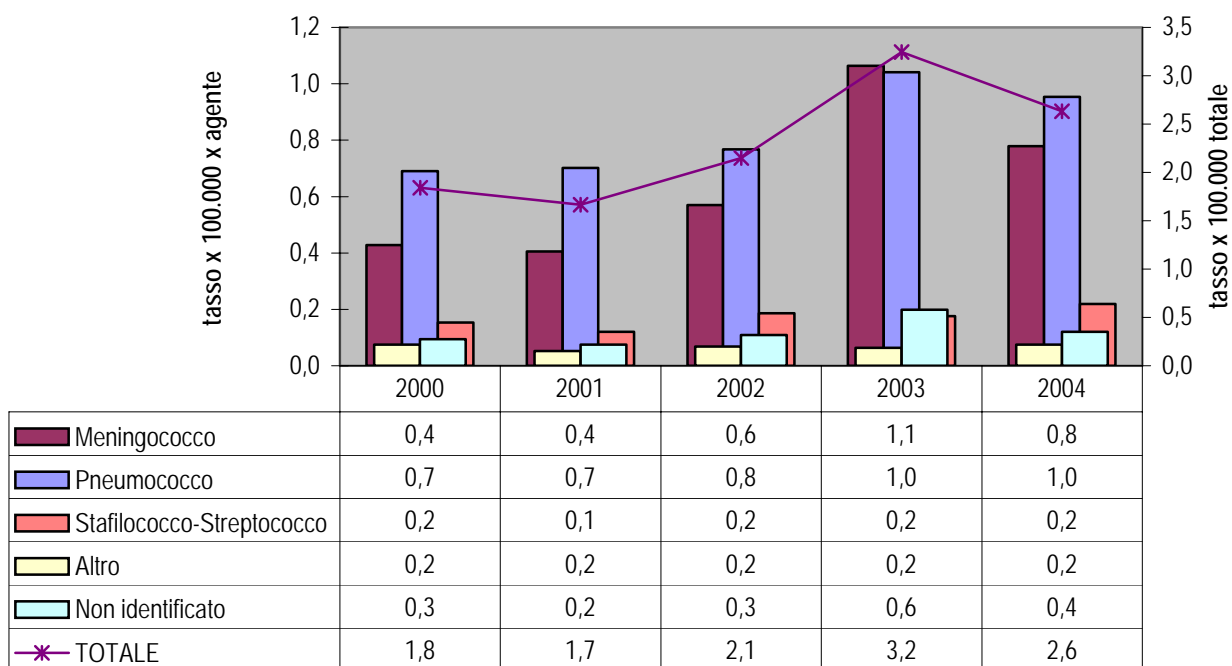
Una specifica analisi è stata effettuata relativamente alle forme meningococciche, per verificare l'andamento percentuale delle forme di tipo C : come si evidenzia nel Grafico 4, la componente per cui non è disponibile la tipizzazione è ancora elevata, tale da inficiare qualsivoglia considerazione sulla prevalenza di un ceppo rispetto ad altri. Anche il numero assoluto dei casi - indicato in etichetta - è molto contenuto per confermare un eventuale trend, benché, già nel 2003 i casi da gruppo C abbiano sopravanzato quelli da gruppo B.

Grafico 4 - Suddivisione percentuale dei casi di meningococco per gruppo



Nel Grafico 5 sono riportati i tassi di incidenza, per 100.000 abitanti, formulati sulla popolazione residente 2001; per il 2004 il dato è provvisorio.

Grafico 5 - Tassi di incidenza x 100.000 ab. per meningiti/sepsi x anno ed agente



Si confermano le osservazioni condotte a livello nazionale, ove si registrano tassi di incidenza contenuti rispetto agli altri Paesi Europei; in particolare va segnalato il livello contenuto di meningite/sepsi meningococcica.

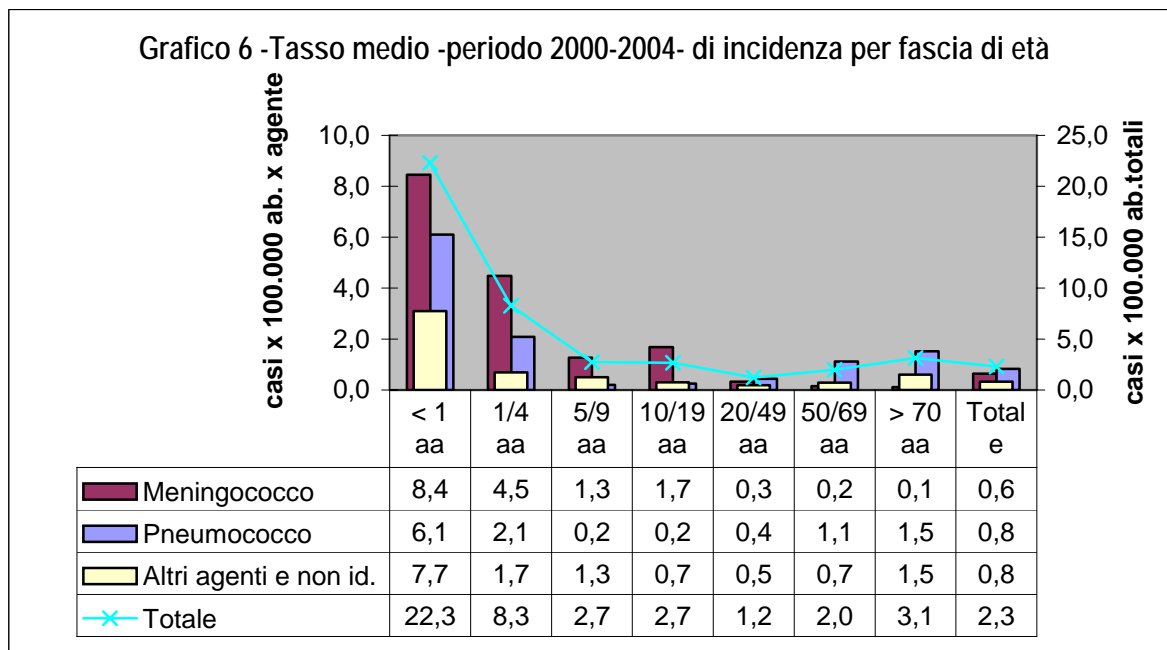
L'incremento del 2002 viene confermato ed è attribuibile, come già segnalato, alle forme da meningococco e pneumococco. L'aumento non è verosimilmente dovuto ad una maggior capacità di individuazione dell'agente patogeno, poiché aumentano anche i casi non identificati, tuttavia non è da escludersi una maggior attenzione e segnalazione da parte dei curanti, considerata la notevole eco che, proprio nella nostra Regione, ebbe il focolaio verificatosi nel magentino.

Nella Tabella 4 e Grafico 6 sono rispettivamente rappresentati il numero assoluto di casi, suddiviso per classe di età e il relativo tasso di incidenza; come denominatore sono stati utilizzati i dati censuali del 2001.

Tabella 4 – Numero dei casi nel quinquennio suddiviso per età ed agente

età alla m.	Meningococco	Pneumococco	Altri agenti e non id.	Totale
< 1 aa	36	26	33	95
1/4 aa	73	34	28	135
5/9 aa	25	4	25	54
10/19 aa	68	10	30	108
20/49 aa	67	90	96	253
50/69 aa	18	130	82	230
> 70 aa	6	85	84	175
Totale	293	379	378	1050

Grafico 6 -Tasso medio -periodo 2000-2004- di incidenza per fascia di età



L'incidenza per età conferma i dati di letteratura, ove il meningococco è prevalente sino ai 20 anni di età, con punte elevate sino ai 4 anni. Lo pneumococco presenta valori elevati, ma di poco inferiori al meningococco, nel primo quinquennio e riacquista poi importanza nell'adulto oltre i 50 anni e nell'anziano.

I valori riscontrati, espressi per 100.000 ab., indicano valori significativi nel primo anno di vita, per poi dimezzarsi sino ai 5 anni ed avvicinarsi a valori inferiori o vicini all'unità in tutte le età successive.

Di particolare interesse è lo studio delle meningiti batteriche nell'età infantile, sia perché quest'ultima presenta la maggiore incidenza, sia perché la valutazione delle strategie vaccinali non può prescindere da un approfondimento dei possibili benefici ricavabili.

Nella Tabella 5 sono rappresentati tutti i casi verificatisi nel periodo 2000-2004, suddivisi per classe di età; per il primo anno di vita si è operata una suddivisione per mese. Sono stati distinti i casi suscettibili di intervento vaccinale - Meningococco C, Pneumococco, Emofilo - e gli altri per i quali non sono disponibili interventi; in una specifica colonna sono indicati i casi di meningococco senza isolamento di gruppo, tra i quali, quindi potrebbero ritrovarsi alcuni casi suscettibili di prevenzione.

Si può così evidenziare che i casi effettivamente prevenibili, a condizione di coperture superiori al 90%, sono stimabili per :

- meningococco di tipo C : escluse le forme manifestatesi nei primi sei mesi di vita, quelle prevenibili , nel primo anno di effettuazione nei confronti dei nuovi nati, assommerebbero ad 1,4 casi/anno⁴ (0,4 decessi);
- pneumococco: posto che l'attuale vaccino eptavalente si stima prevenga circa il 60% dei casi, avremmo 3,6 casi evitati/anno, a condizione di ottenere una copertura del 90% tra i nuovi nati; per quanto riguarda i decessi , posto che fossero interamente prevenibili, i casi evitati dovrebbero essere pari a 1/anno.

Evidentemente, col progredire delle classi di età coinvolte i benefici si assomerebbero via via, con un significato di rilievo per il primo quinquennio, decadendo poi l'incidenza e, quindi, i casi risparmiati.

⁴ I casi in tabella sono complessivi del quinquennio 2000-2004

Tabella 4					
Casi nel quinquennio inferiori a 1 anno					
età alla malattia	Meningococco C	Pneumococco	Emofilo	Meningococco senza individuaz di gruppo	tot.altro non prev.
0	0	1(1**)	0	1	9
1	0	2	3	2	10(1**)
2	1(1*)	1	2	0	7(1*)
3	0	1(1**)	1	0	4
4	1	1(1**)	0	1	2
5	1	4(1**)	1	0	4(1*)
6	0	4(1**)	0	4(1**)	2
7	3	5	0	2	1
8	1(1*)	1	0	1	0
9	0	2(1**)	0	0	0
10	0	2	0	2(1*)	2
11	0	2	0	1	0
totale	7(2*)	26(6**)	7	14 (1*,1**)	41 (1*,2**)
Casi nel quinquennio tra 1 e 18 aa					
età alla malattia	Meningococco C	Pneumococco	Emofilo.	Meningococco senza individuaz di gruppo	tot.altro non prev.
1	3(1**)	18(5*,1**)	6	16 (1*,1**)	11 (1*)
2	5	5		7	7
3	2	8	2	6	12(3*)
4	9(2**)	3	1	4	10
5	2	1		5(2*)	7
6		1	2	1	12
7	4	1		2(1*)	12
8	2	1			1
9	1			2	1
10				3	5(1**)
11	2	1(1*)		2	2(1*)
12	1	1			3
13	2		1	2	4(1*)
14		1(1*)		6	6(1*)
15		3		8(3*,1**)	6
16	3(1*)	1(1**)	1	7	8(1*)
17	2	1		2(2*)	3(1*)
18	4(1*)	1		2(1**)	3
TOTALE	42 (2*,3**)	47 (7*,2**)	13	75 (9*,3**)	113 (9*,1**)

Sono stati infine esaminati gli esiti dei casi: in modo particolare si è chiesta alle ASL la verifica di decesso o reliquati, rilevabili successivamente alla segnalazione del caso.

Non in tutti i casi è stato possibile effettuare tale verifica: vi è un buon margine di sicurezza relativamente all'eventuale decesso, meno valutabili per completezza sono invece i dati sui reliquati.

Tabella 6-quadri clinici ed esiti

Agente	totale sepsi	sepsi deceduti %	sepsi reliquati %	totale meningite	meningite deceduti %	meningite reliquati %
meningococco C	15	27%	13%	58	12%	5%
meningococco B	15	40%	0%	61	10%	2%
meningococco non tip. /altro	12	17%	0%	134	1%	8%
pneumococco	15	33%	0%	364	17%	1%
Altri	13	31%	8%	367	19%	13%
Totale	70	30%	4%	984	15%	7%

Per quanto riguarda la letalità si riscontrano percentuali in linea con i dati di letteratura; va altresì considerato che sono stati considerati anche i casi in soggetti di oltre 70 aa di età, portatori di patologie immunodepressive.

La maggior letalità tra i casi di sepsi, pur confermata in letteratura, non può comunque essere considerata attendibile, poiché i casi con esplicita segnalazione di sepsi sono da ritenersi troppo al di sotto dell'atteso.

Per quanto riguarda l'età infine, si conferma la progressiva tendenza all'aumento della letalità col crescere dell'età dei soggetti colpiti, con una punta massima nei soggetti oltre i 70 aa di età, ma valori già significativi oltre i 50 aa.

Tabella 7- % di letalità per classi di età

	Totale	Letalità
età alla malattia		
< 1 a	95	5%
1/4 aa	135	8%
5/9 aa	58	5%
10/19 aa	108	14%
20/49 aa	253	12%
50/69 aa	230	21%
> 70 aa	175	29%

2. Diagnosi microbiologica

Pur non entrando le presenti linee-guida negli aspetti eminentemente clinici, quali diagnosi e terapia, si è comunque ritenuto di affrontare la problematica microbiologica, specie per quanto riguarda gli aspetti organizzativi: ciò per rendere più omogeneo possibile l'approccio al problema, anche al fine di poter disporre di elementi epidemiologici confrontabili.

L'esame puntuale di alcuni parametri è dunque finalizzato a fornire strumenti per l'analisi dei dati disponibili, della loro specificità e sensibilità, così da poter pervenire alla validazione dei casi come delineato nel capitolo successivo.

2.1 Indagini di laboratorio disponibili e criteri guida per la conduzione

La diagnosi di meningite batterica si basa sull'**esame del liquor cefalorachidiano**, il cui aspetto può essere torbido in presenza di concentrazioni significative di leucociti, eritrociti, batteri e proteine.

Nei pazienti con meningite batterica non trattati con antibiotici la concentrazione di leucociti è elevata (da 1.000 a 100.000 cellule/mm³) anche se in media è tra 5.000 e 20.000. I leucociti neutrofilici sono in genere predominanti (80-95%).

Nelle meningiti già trattate con antibiotici e dopo qualche giorno dall'esordio compaiono i linfociti e i monociti, che possono essere predominanti in particolare nelle meningiti causate da *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria* e *Brucella*. Uno studio citologico accurato può evidenziare che alcuni mononucleati sono mielociti o neutrofilici giovani.

La concentrazione di glucosio nel liquor è in genere ridotta ad un valore inferiore a 40 mg/dL o a meno del 40% della glicemia.

Tale riscontro presenta una sensibilità dell'80% e una specificità del 98% nella diagnosi di meningite batterica nei pazienti con età superiore a due mesi. Nei neonati il rapporto glicorrachia/glicemia è più alto ed è considerato anormale se uguale o inferiore a 0,6. Va ricordato che una diminuzione della glicorrachia può associarsi anche a sarcoidosi, carcinomatosi o gliomatosi meningea ed a emorragia subaracnoidea.

Nelle meningiti batteriche la concentrazione di proteine nel liquor cefalorachidiano è aumentata: Spanos e coll. hanno dimostrato, in uno studio condotto su 422 pazienti con meningite batterica e virale, che una concentrazione di glucosio inferiore a 34 mg/dL, un rapporto glicorrachia/glicemia inferiore a 0,23, una concentrazione liquorale di proteine superiore a 220 mg/dL e un numero di leucociti superiore a 2.000/mm³ o di neutrofilici superiore a 1.180 sono indici predittivi di meningite batterica con una certezza superiore o uguale al 99%.

Nel liquor cefalorachidiano di pazienti con meningite batterica non sottoposti a terapia antibiotica si riscontrano concentrazioni elevate di lattato. Tuttavia questo test non è ritenuto sufficientemente attendibile nelle meningiti, perché presenta una specificità non elevata e può essere influenzato da patologie vascolari cerebrali, dal metabolismo dei leucociti presenti nel liquor e da altri fattori. Al contrario nei pazienti sottoposti ad interventi neurochirurgici la determinazione del lattato presenta una sensibilità e specificità superiore al rapporto glicorrachia/glicemia nella diagnosi di meningite batterica postchirurgica. Infatti uno studio di Leib e al. ha dimostrato che la presenza nel liquor di concentrazioni di lattato uguali o superiori a 4 mmol/L è suggestiva in questi pazienti per una meningite batterica, anche in assenza di altri indicatori quali la presenza di leucociti, basse concentrazioni di glucosio ed elevata protidorrachia.

Sono stati condotti numerosi studi per valutare l'efficacia ed utilità della determinazione della proteina C reattiva (PCR) su siero e liquor nella diagnosi di meningite batterica. I risultati ottenuti sono stati talora contrastanti, tuttavia va segnalato che uno studio di metanalisi e i risultati ottenuti da Sormunen e al. dimostrano che una PCR ha significato predittivo elevato nella diagnosi di meningite batterica.

Per quanto attiene alla sensibilità e specificità del dosaggio della procalcitonina, se da un lato gli studi di Grendel e Viallon sembrerebbero indicare che tale test possa presentare una buona attendibilità, per contro Schwarz e al. hanno osservato numerosi falsi negativi che correlano con una bassa sensibilità (69%).

La **coltura del liquor cefalorachidiano** rappresenta ovviamente l'indagine più importante nella diagnostica delle meningiti.

Le colture liquorali sono positive nel 70-85% dei pazienti non trattati con antibiotici, ma possono richiedere 24-48 ore per la crescita e l'identificazione del microrganismo. Si sottolinea a tal proposito la necessità di ricorrere alle norme di buona pratica di laboratorio per l'allestimento delle colture e dei test di sensibilità agli antibiotici, che debbono essere condotti, anche con la finalità di meglio definire il farmaco per la chemioprophilassi eventualmente necessaria.

Si rammenta l'utilità di conservare, se possibile, un'aliquota di liquor in congelatore a - 80°C, da utilizzarsi per eventuali ulteriori indagini (ad esempio test di biologia molecolare).

Va segnalato che le **emoculture** sono positive nel 40-60% dei casi di meningite da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e da *Haemophilus influenzae*. Pertanto è sempre indispensabile eseguire almeno

due emocolture poiché possono essere l'unico mezzo per risalire all'agente eziologico quando la liquorcoltura è negativa.

I tempi lunghi propri della coltura impongono la necessità di ricorrere a **tecniche diagnostiche rapide**.

In particolare, l'**esame microscopico diretto** del liquor cefalorachidiano dopo colorazione di Gram consente di identificare l'agente patogeno nel 60-90% dei pazienti con meningite e presenta una specificità superiore o uguale al 97%. Il test è rapido, di basso costo e altamente specifico. Per la sicurezza degli operatori, i preparati per l'esame microscopico devono essere fissati in cappa a flusso laminare. La possibilità di individuare i batteri nel preparato dipende dalla concentrazione di microrganismi nel liquor: è pari al 25% in presenza di concentrazioni uguali o inferiori a 10^3 batteri/ml, al 60% tra 10^3 e 10^5 e al 97% quando la carica batterica è superiore a 10^5 /ml. La citocentrifugazione, utilizzata in alternativa alla centrifugazione convenzionale (1.000 X g, 15 min.), aumenta di circa cento volte la possibilità di osservare i batteri.

Si è constatato che la probabilità di individuare all'esame microscopico *Streptococcus pneumoniae* è pari al 90% dei casi, all'86% per *Haemophilus influenzae*, al 75% per *Neisseria meningitidis* e al 30% circa per *Listeria monocytogenes*. L'inesperienza dell'operatore, la contaminazione dei coloranti o dell'ago utilizzato per la puntura lombare possono abbassare la sensibilità e specificità dell'esame, ma il problema che più frequentemente determina risultati falsi negativi è costituito da una precedente terapia antibiotica che ne riduce la sensibilità di circa il 20%. Pertanto l'esame microscopico diretto, la liquorcoltura e le emocolture sono presidi imprescindibili nella diagnostica delle meningiti.

I **test rapidi per la ricerca degli antigeni batterici nel liquor cefalorachidiano** dovrebbero consentire di ottenere una diagnosi eziologica nei casi in cui il paziente sia già stato sottoposto a terapia antibiotica e l'esame microscopico diretto e la coltura risultino negativi. Sono disponibili metodi di agglutinazione su lattice, metodi immunoelettroforetici e di coagglutinazione. Il test di **agglutinazione su lattice** è il più diffuso, di semplice esecuzione e rapido (15 min. circa). La sua sensibilità risulta molto variabile nei diversi studi a seconda dei patogeni: 50-93% per *Neisseria meningitidis*; 78-100% per *Haemophilus influenzae*; 67-100% per *Streptococcus pneumoniae*; 69-100% per *Streptococcus agalactiae*. Hayden e al. hanno condotto uno studio su 344 campioni di liquor sottoposti a coltura e ricerca degli antigeni batterici e hanno riscontrato che il test su lattice confrontato con la coltura presentava una sensibilità del 70% e una specificità del 99,4% con 3 risultati falsi negativi e 2 falsi positivi. In uno studio di Tarafdar e al. su casi di meningite con liquorcoltura negativa il test al lattice presentava una sensibilità del 7%. Le linee guida dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) sulla gestione delle meningiti batteriche non raccomandano l'uso routinario del test su lattice poiché gli studi a disposizione hanno evidenziato che esso non modifica la decisione di iniziare la terapia antibiotica e che sono riportati risultati falsi positivi. Al contrario nel documento viene suggerito l'impiego del test nei pazienti sottoposti a terapia antibiotica, con esame microscopico (colorazione di Gram) e liquorcoltura negativi.

Si ritiene perciò opportuno che il laboratorio segnali che il risultato del test deve essere interpretato con cautela e integrato da altre indagini, dal quadro clinico e dai dati epidemiologici.

L'impiego del Limulus test per la ricerca di endotossina nel liquor era stato proposto per i casi di meningite con liquorcoltura negativa. Tuttavia lo studio di McCracken condotto su neonati con meningite ha mostrato che il test non presenta una soddisfacente sensibilità, non distingue tra i diversi Gram negativi, non influenza generalmente le decisioni del clinico in merito alla terapia antibiotica e un test negativo non esclude la diagnosi di meningite da Gram negativi. Alla luce di queste evidenze e del fatto che il test non è routinariamente disponibile presso i laboratori di microbiologia medica, le linee guida dell'IDSA non ne raccomandano l'uso.

L'**amplificazione polimerasica a catena** è stata utilizzata per la ricerca diretta di *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* e *Listeria monocytogenes* in campioni di liquor. La metodica si è dimostrata sensibile (>90%) e specifica (>90%) sia per la ricerca di *Neisseria meningitidis* che per la ricerca simultanea di *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*.

mediante la tecnica seminested. Saravolatz ha messo a punto un'amplificazione polimerasica che prevede l'uso di un ampio range di primer batterici per la ricerca di numerosi patogeni responsabili di meningite, ottenendo una sensibilità del 100% e una specificità del 98,2%. Quest'ultimo test potrebbe trovare una sua collocazione nell'armamentario diagnostico utile per inquadrare casi di meningite a liquorcoltura negativa. Tuttavia il test dovrebbe essere effettuato solo su casi selezionati e da un laboratorio di riferimento in cui operi personale esperto nell'impiego di tecniche diagnostiche di biologia molecolare.

Tabella 7 – Parametri diagnostici differenziali su campioni biologici

esame del liquor cefalo rachidiano	cellularità	glucosio	proteine	lattato
	<p>meningite batterica non trattata con antibiotici concentrazione di leucociti elevata (da 1.000 a 100.000 cellule/mm³), in media è tra 5.000 e 20.000. leucociti neutrofilii 80-95%</p> <p>meningiti già trattate con antibiotici o 3/4 giornata dall'esordio comparsa di linfociti, monociti (possono essere predominanti in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Listeria</i> e <i>Brucella</i>)</p>	<p>età > 60 gg < 40 mg/dL o glicorrachia/glicemia < 40% glicemia. <i>sensibilità dell'80% e una specificità del 98% nella diagnosi di meningite batterica</i></p> <p>età < 60 gg glicorrachia/glicemia < = 60%</p> <p><i>NB: diminuzione della glicorrachia può associarsi anche a sarcoidosi, carcinomatosi o gliomatosi meningea ed a emorragia subaracnoidea.</i></p>	concentrazione aumentata	sensibilità e specificità superiore al rapporto glicorrachia/glicemia nella diagnosi di meningite batterica postchirurgica
coltura del liquor cefalo rachidiano	<p>positiva nel 70-85% dei pazienti non trattati con antibiotici fattore limitante: fino a 24-48 ore per la crescita e l'identificazione del microrganismo</p> <p><i>NB: conservare un'aliquota di liquor cefalorachidiano in congelatore a - 80°C</i></p>			
tecniche diagnostiche rapide	<p>esame microscopico diretto del liquor cefalorachidiano dopo colorazione di Gram</p>	<p>rapido, di basso costo, altamente specifico identificazione dell'agente patogeno nel 60-90% dei pazienti con meningite acquisita in comunità dipendente dalla concentrazione di microrganismi nel liquor: 25% in presenza di concentrazioni uguali o inferiori a 10³ batteri/ml; 60% per concentrazioni di 10³-10⁵; 97% quando la carica batterica supera la concentrazione di 10⁵/ml. <i>citocentrifugazione aumenta di circa cento volte la possibilità di osservare i batteri</i></p> <p>specificità elevata (<i>Streptococcus pneumoniae</i>: 90% dei casi- <i>Haemophilus influenzae</i>: 86% - <i>Neisseria meningitidis</i>: 75% - <i>Listeria monocytogenes</i> 30%)</p> <p><i>NB: una precedente terapia antibiotica riduce la sensibilità di circa il 20%</i></p>		

	<p>ricerca degli antigeni batterici nel liquor cefalorachidiano</p> <p>dovrebbero consentire di ottenere una diagnosi eziologica nei casi in cui il paziente sia già stato sottoposto a terapia antibiotica e l'esame microscopico diretto e la coltura risultino negativi</p>	<p>agglutinazione su lattice</p> <p>più diffuso, di semplice esecuzione e rapido (15 min. circa)</p> <p>sensibilità: molto variabile nei diversi studi, a seconda dei patogeni: 50-93% per <i>Neisseria meningitidis</i>; 78-100% per <i>Haemophilus influenzae</i>; 67-100% per <i>Streptococcus pneumoniae</i>; 69-100% per <i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>NB: le linee guida dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) sulla gestione delle meningiti batteriche non raccomandano l'uso routinario del test su lattice suggerito l'impiego del test nei pazienti sottoposti a terapia antibiotica, con esame microscopico (colorazione di Gram) e liquorcoltura negativa.</i></p>	<p>amplificazione polimerasica a catena</p> <p>ricerca diretta di <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i> e <i>Listeria monocytogenes</i> in campioni di liquor</p> <p>sensibile (>90%) e specifica (>90%) sia per la ricerca di <i>Neisseria meningitidis</i> che per la ricerca simultanea di <i>Neisseria meningitidis</i> ed <i>Haemophilus influenzae</i> mediante la tecnica seminested</p> <p>da utilizzare solo su casi selezionati e presso un laboratorio di riferimento</p>
emocoltura	<p>positive nel 40-60% dei casi di meningite meningococcica, pneumococcica e da <i>Haemophilus influenzae</i>.</p> <p><i>NB: esecuzione immediata di due emocolture</i></p>		

2.2 Aspetti organizzativi connessi con il percorso diagnostico

Sotto il profilo organizzativo la caratteristica peculiare della diagnostica microbiologica delle meningiti batteriche è costituita dalla tempestività con cui gli accertamenti debbono essere condotti: oltre alle abituali esigenze di diagnosi e cura vi è infatti la problematica di sanità pubblica, con i relativi interventi di profilassi che può essere necessario attuare.

Ciò sta a significare che, per rispondere prontamente a tali esigenze, debbono essere disponibili laboratori di microbiologia, in grado di operare per l'identificazione del microrganismo coinvolto in tutto l'arco delle 24 ore, con una distribuzione territoriale di almeno uno per ambito provinciale e comunque nelle Aziende Ospedaliere ove sia presente una unità organizzativa di malattie infettive.

Ai fini epidemiologici ove siano isolati stipti batterici responsabili di quadri di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, il laboratorio dovrà provvedere al tempestivo invio al Laboratorio dell'ISS (vedi cap. 3) per la tipizzazione, anche nel caso in cui si sarà già provveduto all'individuazione di gruppo o sierotipo.

A quest'ultimo proposito la Direzione Generale Sanità, nel periodo di vigenza delle presenti linee-guida, provvederà ad una ricognizione puntuale dei Laboratori di Microbiologia che effettuano le indagini più sopra evidenziate, onde definire la rete dei laboratori ai diversi livelli.

3. Miglioramento della sorveglianza epidemiologica

Con DGR n. 18853 del 30.09.2004 "Riordino del sistema di sorveglianza, notifica, controllo delle malattie infettive – Revisione e riordino degli interventi di prevenzione in Regione Lombardia" si è voluto intervenire sulla complessa problematica delle malattie infettive, relativamente agli aspetti preventivi, dando indicazioni improntate ad un complessivo miglioramento dell'intero sistema.

Quanto segue si inquadra dunque nella prospettiva disegnata con tale recente provvedimento, sia per quanto attiene ai principi che lo hanno ispirato, che alle modalità di comportamento: tuttavia gli aspetti relativi alle meningiti vengono affrontati con maggior puntualizzazione e specificità.

Dopo una breve sintesi sui flussi correnti, nei quali anche le meningiti si integrano, si affrontano le differenti fasi - segnalazione, validazione e controllo - sottolineando gli aspetti innovativi previsti.

3.1 I flussi correnti e consolidati

L'attuale sistema di sorveglianza delle malattie infettive vigente in Italia è definito nelle finalità e nelle modalità organizzative dal Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990, che configura il "Sistema Informativo delle Malattie Infettive e Diffusive" finalizzato ad acquisire e rendere disponibili dati affidabili e comparabili.

Si tratta di un sistema di sorveglianza passiva, che si fonda sull'obbligo di segnalazione da parte del medico "che nell'esercizio della sua professione sia venuto a conoscenza di un caso di malattia infettiva e diffusiva o sospetta di esserlo, pericolosa per la salute pubblica", già previsto dall'articolo 254 del TULLSS 1265/34. Sono soggette a notifica obbligatoria – classe II – la meningite meningococcica (ICD-9 036.0) e le meningiti ed encefaliti acute virali (ICD-9049.9). Dal 1994, come si segnalava più sopra, è stato attivato dall'Istituto Superiore di Sanità un sistema di sorveglianza parallelo, anch'esso passivo, per le meningiti batteriche (Circolare Ministero della Sanità del 29/11/1993) che prevede l'invio, da parte del medico della struttura sanitaria ove è stata posta la diagnosi, di una scheda di segnalazione per i casi di meningite batterica e di malattia invasiva da meningococco e dei relativi ceppi isolati. I dati del registro sono poi annualmente aggiornati con l'incrocio con le notifiche inviate dalle regioni al ministero. Scopo di questa sorveglianza speciale è una più puntuale definizione delle caratteristiche epidemiologiche della meningiti batteriche in Italia quantificando il contributo dei differenti agenti batterici (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, batteri del genere *Listeria*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Streptococcus pneumoniae*); la tipizzazione dei ceppi di *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* circolanti, analizzandone la suscettibilità agli antimicrobici; la verifica della efficacia ed efficienza degli interventi di chemiopprofilassi (ove indicata), identificando eventuali casi secondari.

I dati, elaborati da ISS e Ministero, concorrono poi alla rete di sorveglianza europea, finalizzata appunto alla sorveglianza epidemiologica delle malattie trasmissibili e ad un sistema di allarme rapido in regione europea; per migliorare ulteriormente il livello di sorveglianza, la Direzione Generale di Sanità Pubblica della Commissione Europea ha attivato vari progetti finalizzati ad agevolare lo scambio dei dati e delle informazioni sull'epidemiologia delle infezioni da *Neisseria meningitidis* e sulla sorveglianza e prevenzione delle infezioni mediante vaccinazione. Nella tabella 8 sono sintetizzati le principali decisioni assunte e le reti informative specifiche.

E' opinione condivisa che l'attuale sistema di sorveglianza delle meningiti batteriche abbia un buon grado di affidabilità, specie per quanto riguarda la sua completezza: ciò anche in virtù della gravità del quadro clinico, che induce il medico ad una tempestiva segnalazione.

Tuttavia alcuni miglioramenti possono essere perseguiti sul fronte della qualità del dato, onde poter disporre di ulteriori elementi epidemiologici rispetto agli attuali, che consentano di meglio inquadrare il fenomeno morboso e la sua estrinsecazione all'interno della collettività.

Tabella 8 - Indirizzi dell'Unione Europea in materia di sorveglianza delle malattie infettive e sistemi di sorveglianza specifici per le meningiti

Direttive Europee

8 marzo 1996

Proposta di decisione del Parlamento Europeo e del Consiglio recante istituzione di una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità Europea

24 settembre 1998

Decisione n.2119 che istituisce una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità (2119/98/CE)

22 dicembre 1999

Decisione della Commissione sul sistema di allarme rapido e di reazione per la prevenzione e il controllo delle malattie trasmissibili (2000/57/CE)

22 dicembre 1999

Decisione relativa alle malattie trasmissibili da inserire progressivamente nella rete comunitaria (2000/96/CE)

19 marzo 2002

Decisione che stabilisce la definizione di casi ai fini della dichiarazione delle malattie trasmissibili alla rete di sorveglianza comunitaria (2002/253/CE)

17 luglio 2003

Decisione che modifica le decisioni 2119/98/CE e 2002/253/CE : precisa alcuni termini (idrofobia=rabbia) ed inserisce tra le malattie oggetto del sistema di sorveglianza rapida gli agenti utilizzati per il bioterrorismo; inserisce tra le malattie soggette a sorveglianza epidemiologica vaiolo, tetano, antrace, febbre Q e tularemia. (2003/534/CE)

Sistemi di sorveglianza

EU-IBIS

European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance

- migliorare la raccolta e il flusso dei dati epidemiologici delle infezioni invasive da *Neisseria meningitidis* all'interno dell'Unione Europea
- migliorare la capacità dei laboratori di caratterizzare i ceppi di *Neisseria meningitidis* all'interno dell'Unione Europea

EU-VAC-NET

creazione e attivazione di una rete Comunitaria di Sorveglianza per le infezioni prevenibili mediante vaccinazione

EU-VAX

valutazione tecnica e scientifica dei programmi vaccinali nell'Unione Europea

EUROPEAN CDC

3.2 La segnalazione

La **segnalazione** dal curante alla ASL, oltre a dare l'avvio al percorso di notifica (finalità epidemiologica), nel caso specifico di meningite/malattia invasiva batterica attiva l'inchiesta finalizzata a porre in atto, se del caso, interventi di sanità pubblica per il controllo del contagio.

La disponibilità di strumenti di profilassi specifica (vaccinazione, chemioprolfassi) impone che la segnalazione sia effettuata in via breve, per ogni caso di meningite sospetta batterica, senza attendere una diagnosi eziologica certa.

Sempre con invio immediato da parte della struttura di diagnosi verranno segnalati i casi di sepsi anche solo sospetta da *Neisseria meningitidis* ed invece, solo dopo conferma eziologia, quelli da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Occorre che la segnalazione pervenga tempestivamente, al più elevato livello di informazione disponibile e sia indirizzata alla struttura organizzativa deputata a porre in atto interventi adeguati: in questo modo si attiva un canale informativo dalla struttura sanitaria di diagnosi e cura al Dipartimento di Prevenzione medico della ASL che acquisisce gli aggiornamenti del percorso diagnostico.

Sono pertanto da segnalare :

- Con **invio immediato** tutti i quadri clinici di meningite o meningoencefalite o, nei casi a decorso fulmineo, ogni quadro clinico suggestivo di interessamento meningeeo di natura batterica.
- Con **invio immediato** i casi di malattia invasiva ad eziologia meningococcica anche sospetta.
- Con **invio immediato**, ma **successivamente all'isolamento** dell'agente eziologico, i casi di malattia invasiva sostenute da Pneumococco ed Emofilo.

Tali indicazioni sono sicuramente estensive (è evidente infatti che il prevedere la segnalazione anche delle forme invasive da pneumococco non meningeeo potrebbe indurre delle distorsioni nella lettura dei dati), ma da ritenersi necessarie per una sorveglianza che aumenti il proprio livello di sensibilità.

Ad eccezione che nei quadri ad esordio tipico, può non essere facile ipotizzare il sospetto di meningite da agente batterico e, quindi, generarsi un ritardo di segnalazione .

Pur senza voler entrare nel merito di aspetti diagnostici specifici, si è comunque ritenuto di delineare in forma sintetica alcune peculiarità che caratterizzano l'esordio di quadri suscettibili di segnalazione in età pediatrica ed età adulta, col solo scopo di condividere alcuni criteri-guida e quindi aumentare la **sensibilità** della segnalazione.

Va infatti precisato che il compito della validazione - ossia di definire i casi che effettivamente rientrano nei criteri di notifica - è in capo all'ASL: è dunque accettato che il clinico possa inviare segnalazioni anche per casi che, inizialmente sospetti per meningite batterica, non si confermano poi come tali.

Di seguito sono dunque riportate le situazioni nelle quali, anche se vi sia la sola ipotesi di quadro di meningite/sepsi, il medico provvederà alla segnalazione.

ETÀ PEDIATRICA

Meningite

Nei bambini al di sopra dei 3-4 anni , la meningite si presenta tipicamente con:

segni di ipertensione endocranica

- cefalea oppressiva, spesso pulsante
- vomito (non sempre) a getto, senza nausea e indipendente dall'assunzione di alimenti
- bradicardia relativa

segni neurologici

- compromissione variabile dello stato di coscienza (perdita di coscienza, confusione, torpore, agitazione)
- paralisi motorie centrali (nelle meningiti della base cranica: deficit nervi cranici, soprattutto quelli della motilità oculare), spasmi muscolari
- fotofobia

contrazione antalgica della muscolatura nucale e paravertebrale

- *rigor* nucale: la flessione del capo sul tronco è impossibile/dolorosa, il paziente non ruota il capo
- posizione a cane di fucile (decubito laterale, testa iperestesa, cosce e gambe flesse)
- segno di Brudzinski (alla flessione passiva della nuca, le gambe si flettono)
- segno di Kernig (dolore e resistenza all'estensione della gamba in posizione seduta con gambe flesse sulle cosce)
- segno del tripode (seduto, si appoggia indietro su un braccio)
- segno di Lasegue (dolore alla flessione della coscia)
- segno di Binda (alla rotazione passiva della testa, solleva la spalla)

segni neurovegetativi

- bradicardia
- dermografismo rosso

segni infettivi

- febbre

- prostrazione.

Nei bambini più piccoli, particolarmente nel neonato e nel lattante, la presentazione può essere subdola:

- mancanza di segni meningei
- mancanza di segni da ipertensione endocranica (suture e fontanelle permettono maggiore espansione del liquor, senza grande espressività clinica); fontanella bombata
- mancanza di febbre

Le uniche manifestazioni in un lattante possono essere:

- bambino con torpore, con pianto lamentoso-ipovalido, che si alimenta poco e talora vomita
- fontanella bombata e pulsante

Sepsi

I principali segni e sintomi possono includere:

- febbre, ma anche ipotermia
- brividi scuotenti,
- iperventilazione,
- tachicardia,
- lesioni cutanee (petecchie, ecchimosi),
- alterazioni dello stato di coscienza come confusione, agitazione, ansia, eccitazione, letargia, obnubilamento o coma, fino allo shock settico.

ETÀ ADULTA

Nell'età adulta i quadri generali d'esordio della meningite sono caratterizzati da tutti o alcuni dei seguenti segni:

sindrome meningea febbrile classica

- Cefalea violenta, diffusa e a "casco"
- Fotofobia
- Vomito a getto
- febbre elevata

all'esame clinico:

- *rigor* nucale
- positività ai segni di Kernig e Brudzinski; Lasegue e Binda; talora posizione a "canna di fucile" (malato in decubito laterale, immobile, con capo esteso, dorso curvo in avanti, cosce flesse sul bacino, e gambe flesse sulle cosce)
- rash cutaneo a carattere petecchiale o purpurico a rapida progressione (DIC)
- sintomi neurologici associati - torpore psichico; confusione mentale; agitazione psico-motoria convulsioni
- ipotensione
- tachicardia o bradicardia
- oligo-anuria

Forme "fruste" di meningite o "decapitate" per uso di antibiotici possono presentarsi con quadri clinici in generale più sfumati in particolar modo del *rigor* nucale e delle positività al Kernig e Brudzinski, rispetto alle forme classiche.

Quadri specifici d'esordio, indicativi dell'agente coinvolto, possono presentarsi alla valutazione del clinico, permettendo così di avanzare una ipotesi eziologia (tabella 9).

Tabella 9 – Quadri d'esordio indicativi per agente causale

Meningite meningococcica

L'esordio è spesso brutale, ma talora è preceduto di 24-72 ore da una rinfaringite o da disturbi aspecifici (astenia, malessere); il quadro meningeo è quasi sempre quello classico come sopra elencato. I segni di focalizzazione sono rari. La presenza di porpora è un sintomo particolarmente attinente alla forma meningococcica e la sua diffusione costituisce un segno di prognosi severa. Le artralgie sono pure caratteristiche ma sono difficili a identificare in un contesto di un quadro clinico classico. La leucocitosi neutrofila è costante; il liquido cefalo – rachidiano è caratterizzato da più di 10 cellule/mm³ con netta predominanza di neutrofili (50%); ha tipicamente l'aspetto purulento. E' possibile attraverso l'esame microscopico diretto confermare in tempi rapidi la presenza di *Neisseria meningitidis* anche se non sempre l'identificazione dà risultati positivi. La coltura richiede tempi più lunghi ma è dirimente.

Meningite pneumococcica

Il quadro meningeo è spesso quello classico ad esordio brutale: la presenza di porpora è possibile ma molto più raramente che nella forma meningococcica. La meningite pneumococcica può comparire come malattia primaria senza segni di interessamento in altre sedi o, più spesso, origina per diffusione da focolai di otite, sinusite o mastoidite. Le forme comatose sono frequenti. Segni di focalizzazione sono possibili, soprattutto causati da vasculiti batteriche con stravasi ematici. La leucocitosi ematica è costante come a livello del liquor cefalo- rachidiano associata a iperproteinorachia e ipoglicorachia. L'esame microscopico diretto è spesso positivo.

Meningite da Listeria

Il quadro classico è quello di una romboencefalite con sindrome meningea: esordio progressivo, segni di interessamento del tronco cerebrale in particolare con paralisi di uno o più nervi cranici.

E' presente leucocitosi neutrofila e raramente monocitosi. L'aspetto del liquido cefalo rachidiano è variabile: tipicamente misto con presenza sia di polimorfonucleati che di linfociti in proporzioni uguali ma, in alcuni casi, può essere purulento o a predominanza linfocitaria. L'iperproteinorachia e l'ipoglicorachia sono sempre presenti.

Meningiti da E. coli e H. influenzae

La meningite da *E. coli* si riscontra prevalentemente nell'anziano soprattutto a causa di infezioni urinarie o gastro-intestinali.

Le meningite da *H. influenzae* dell'adulto è quasi sempre associata a deficit immunitari congeniti o acquisiti (corticoterapia, etilismo, diabete, splenectomia, ecc.).

Il quadro clinico d'esordio non rientra nella sintomatologia classica in quanto la febbre può essere di grado medio, la cefalea è sfumata ed eventuali rachialgie senza segni di rigor possono essere attribuite a dolori di natura artrosica.

3.3. La validazione

In questa seconda fase del percorso occorre porre l'accento sulla definizione dell'oggetto della sorveglianza: ai fini della **notifica** (segnalazione del caso dalla ASL alla Regione) di malattia infettiva e quindi della raccolta di dati epidemiologici affidabili e comparabili è di importanza primaria sia la **definizione di caso di malattia** che la disponibilità di graduare tale definizione a differenti livelli di certezza e specificità diagnostica.

E' infatti evidente che si richiede al medico che si occupa della diagnosi e cura di segnalare rapidamente casi anche sospetti, con un approccio che elevi la sensibilità dell'osservazione: l'ASL ha invece il compito di definire quali informazioni debbano tradursi in notifica, ossia essere "validate", incidendo quindi sulla specificità del sistema.

In tal senso si sono orientate le Decisioni europee sopra elencate, indicando per tutte le malattie soggette a sorveglianza, quali sono i criteri - clinici, di laboratorio, epidemiologici - che consentono di definire un caso segnalato *possibile, probabile, confermato*, e quindi notificabile ai livelli centrali.

Peraltro, come già accennato, i criteri per la definizione di caso da notificare sono, allo stato attuale, differenti a livello nazionale ed europeo.

Un ulteriore elemento di criticità è dovuto al fatto che a livello nazionale non vi sono indicazioni formali, condivise anche dalle strutture di diagnosi, relativamente alle indagini di laboratorio ed ai quadri clinici da considerare per dare riscontro positivo ai relativi criteri di *validazione*.

La Regione Lombardia, come si è detto, ha attivato un percorso per il superamento di queste discrepanze con il documento di cui alla DGR n. 18853 del 30.09.2004 "Riordino del sistema di sorveglianza, notifica, controllo

delle malattie infettive – Revisione e riordino degli interventi di prevenzione in Regione Lombardia” ponendo i presupposti per l’inevitabile successivo allineamento dei sistemi nazionale ed europeo. Nella tabella sono riassunti i criteri di validazione europei e nazionali e l’indicazione alle ASL per la notifica alla regione Lombardia contenute nella DGR sopra citata; l’introduzione dei criteri di validazione europea nella nostra Regione comporterà che siano notificati casi che rispondono a criteri più precisi (e di norma più estensivi) rispetto agli attuali.

Tabella 10 – Criteri di validazione di “caso”

	CRITERI UNIONE EUROPEA(*) DI VALIDAZIONE DI CASO	CRITERI NAZIONALI DI VALIDAZIONE DI CASO	NOTIFICA DALLE ASL ALLA REGIONE LOMBARDIA
Malattia invasiva da <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Caso possibile: clinica compatibile senza conf. lab. o clinica + identificazione in sito non sterile Caso probabile: clinica compatibile + Ag positivo in sito sterile Caso confermato: clinica compatibile + conferma di laboratorio	Caso confermato (clinica + laboratorio)	Criterio UE
Malattia invasiva da <i>Neisseria meningitidis</i>	Caso possibile: Non Ammesso Caso probabile: clinica compatibile con eziologia meningococcica senza conf. lab. o clinica + identificaz. <i>Neisseria meningitidis</i> in sito solitamente sterile o clinica + titolo anticorpale elevato in paziente convalescente Caso confermato: clinica compatibile + conferma di laboratorio	Caso confermato (clinica + laboratorio- esame diretto)	Criterio UE (anche probabile)
Malattia invasiva da <i>Haemophilus influenzae</i>	Caso possibile: caso con epiglottide clinica senza conf. lab o clinica + identificazione in sito non sterile Caso probabile: clinica compatibile + Ag positivo sito sterile Caso confermato (clinica compatibile + conferma di laboratorio)	Caso confermato (clinica + laboratorio)	Criterio UE
Meningite ed encefalite acuta virale	Non soggetta a sorveglianza	Caso probabile (clinica + liquor compatibile)	Criterio nazionale

Di seguito si riportano la descrizione clinica e i criteri diagnostici di laboratorio per la definizione di “caso” di cui alla Decisione Commissione europea del 19.03.2002(*)

Tabella 11 - Descrizione clinica e criteri diagnostici di laboratorio (*)

<p>Meningite o sepsi da <i>Haemophilus influenzae</i> Quadro clinico compatibile con affezione invasiva, vale a dire batteriemia, meningite, artrite, epiglottide, osteomielite o cellulite.</p> <p><u>Criteri diagnostici di laboratorio</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Individuazione di <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b in un sito solitamente sterile ● Rilevazione dell’acido nucleico o antigene <i>Haemophilus influenzae</i> in un sito solitamente sterile ● Per i casi probabili rilevazione dell’antigene dell’ <i>Haemophilus influenzae</i> in un sito solitamente sterile
<p>Meningite o sepsi da <i>Neisseria meningitidis</i> Quadro clinico compatibile con la patologia meningococcica, vale a dire meningite e/o meningite da meningococchi che può evolvere rapidamente con porpora fulminante, shock e decesso. Sono possibili altre manifestazioni, <i>tra cui l’esordio brusco in shock settico, con porpora, coagulazione intravascolare disseminata, shock, coma e morte entro alcune ore, nonostante adeguata terapia.</i></p> <p><u>Criteri diagnostici di laboratorio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Individuazione di <i>Neisseria meningitidis</i> in un sito solitamente sterile (ad esempio, sangue o liquido cerebrospinale, ovvero, più raramente, liquido articolare, pleurico o della regione pericardica). ● Rilevazione dell’acido nucleico di <i>Neisseria meningitidis</i> in un sito solitamente sterile. ● Rilevazione dell’antigene di <i>Neisseria meningitidis</i> in un sito solitamente sterile. ● Dimostrazione della presenza di diplococchi Gram-negativi in un sito solitamente sterile tramite esame microscopico. ● Per casi probabili, un unico titolo elevato di anticorpi antimeningococco nel siero di un paziente convalescente.
<p>Meningite o sepsi da <i>Streptococcus pneumoniae</i> Lo <i>Streptococcus pneumoniae</i> causa una varietà di sindromi cliniche, a seconda del focolaio di infezione (ad esempio, otite media acuta, polmonite, batteriemia o meningite). <i>Si tratta quindi di infezioni invasive e compatibili dal punto di vista sintomatologico con le caratteristiche cliniche della meningite batterica.</i></p> <p><u>Criteri diagnostici di laboratorio</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Individuazione di <i>Streptococcus pneumoniae</i> in un sito solitamente sterile (ad esempio, sangue, liquido cerebrospinale o, meno comunemente, liquido delle articolazioni, della pleura o del pericardio); ● Rilevazione dell’acido nucleico di <i>Streptococcus pneumoniae</i> in un sito solitamente sterile ● Per i casi probabili rilevazione dell’antigene dello <i>Streptococcus pneumoniae</i> in un sito solitamente sterile.

Ricevuta la segnalazione e svolte le necessarie indagini, documentali o con inchiesta epidemiologica, il caso di malattia rispondente ai criteri di *validazione* viene inserito nel sistema informativo (SIMIL) e notificato dalla ASL alla regione.

Come sopra indicato sono notificati dalle ASL alla Regione Lombardia anche i casi rispondenti al criterio di validazione possibile/probabile: **ne consegue che verranno inserite in SIMIL anche le meningiti batteriche da 'agente non identificato'**

Il livello regionale invia successivamente i casi rispondenti ai criteri di validazione nazionale al livello centrale (ministero), contribuendo in tal modo alla descrizione dell'andamento epidemiologico delle differenti patologie infettivo-diffusive.

3.4 Il potenziamento della sorveglianza passiva.

L'analisi dei dati attualmente disponibili a livello regionale ed il confronto con le informazioni fornite dall'ISS sulla sorveglianza parallela evidenziano alcuni elementi di criticità, sia in termini di flusso che di completezza delle informazioni in esso contenute, nell'ambito dei quali è possibile operare positivamente.

Normalmente nell'iter del percorso diagnostico le strutture sanitarie di diagnosi inseriscono la segnalazione all'ISS delle meningiti batteriche e sepsi meningococciche, con l'invio dei ceppi in caso di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* o da *Haemophilus influenzae*, per la definizione di sierogruppo e sierotipo e per la determinazione della chemioantibiotico resistenza

Non sempre la ASL è a conoscenza dell'invio, poiché non è previsto che copia della scheda pervenga al Dipartimento di Prevenzione: viene meno così la possibilità che a livello locale si effettui da subito una verifica sulla completezza e sulla congruenza dei registri.

L'incrocio dei due registri attualmente avviene ad anno di rilevazione concluso, con l'invio da parte dell'ISS delle segnalazioni pervenute alla regione, che attiva poi le ASL.

Inoltre occorre considerare che l'ISS trasmette il risultato dell'indagine sul ceppo al laboratorio della struttura sanitaria che ha inviato il campione e solo nell'anno successivo alle Regioni.

Questo comporta una duplice criticità: da un lato impone alle ASL, in assenza di accordi condivisi con le strutture ospedaliere, uno sforzo notevole per acquisire l'esito della tipizzazione del ceppo in tempo utile per indirizzare eventuali interventi di profilassi, e dall'altro predispone al verificarsi di una non completa congruenza tra il registro dell'ISS e il registro SIMIL, sia sui casi segnalati che relativamente all'agente coinvolto.

Stante quanto sopra si ritiene migliorativo che la struttura sanitaria di diagnosi trasmetta alla ASL copia della scheda di sorveglianza speciale in tal modo notiziando circa l'invio del ceppo isolato; ciò in molti casi già avviene, tuttavia una ulteriore sollecitazione dovrebbe pervenire a cura delle ASL, anche concordando modalità per unificare la trasmissione della sorveglianza speciale e quella della segnalazione ai fini della notifica, semplificando così i percorsi per le strutture ospedaliere.

La ASL si farà inoltre parte attiva per l'acquisizione dell'esito della tipizzazione, che comporterà altresì aggiornamento di quanto già inserito in SIMIL.

Quindi, occorre che i Dipartimenti di Prevenzione pongano particolare attenzione, vigilando affinché le strutture sanitarie di diagnosi inviino il ceppo isolato, secondo le modalità definite dall'ISS (allegato 2).

Relativamente poi ai contenuti informativi della scheda ministeriale si è evidenziata la necessità di disporre di un livello più approfondito delle notizie raccolte.

In particolare si ritiene utile acquisire ulteriori informazioni a riguardo di:

- segnalazione di fattori che, pur non rientrando nella immunodepressione - già registrata sulla scheda ISS - concorrano a favorire l'insorgenza del quadro o una sua particolare gravità: ci si riferisce a traumi cranici,

patologiche cronico-degenerative, quali diabete, epatopatie, cardiopatie, relativamente alle cause/fattori predisponenti;

- esito della patologia, a conclusione dell'episodio: è infatti necessario segnalare l'avvenuta guarigione, decesso, relinqui successivamente al primo invio della scheda di sorveglianza, in particolare dettagliando la tipologia degli eventuali relinqui;
- interventi di profilassi messi in atto: oltre al dato sull'effettuazione o meno della chemioprolassi è necessario segnalare i criteri utilizzati per l'individuazione dei contatti e loro caratteristiche (stretti, regolari, occasionali) .

Buona parte delle informazioni aggiuntive sopra elencate sono rilevabili a conclusione dell'ospedalizzazione e comunque dell'evento acuto e quindi non potranno accompagnare la scheda di sorveglianza speciale.

Inoltre questi elementi aggiuntivi comporterebbero un parziale stravolgimento della scheda ministeriale che, in quanto tale, è portatrice di un'informazione uniforme su tutto il territorio nazionale.

Pertanto la loro acquisizione, prevista (e codificata) in sede di indagine epidemiologica di cui al punto 4.1, verrà trasmessa alla U.O. Prevenzione della Regione Lombardia attraverso il flusso di SIMIL, successivamente all'adeguamento del software; sino ad allora i dati aggiuntivi verranno esplicitamente richiesti alle ASL.

Da ultimo stante l'importanza di operare una verifica della attendibilità (completezza, accuratezza) del sistema di sorveglianza passivo delle notifiche, viene mantenuto immutato l'incrocio annuale descritto all'inizio del presente paragrafo, tra i dati di ritorno dall'ISS alla Regione dei casi segnalati e degli isolamenti tipizzati e le notifiche contenute in SIMIL.

Una ulteriore, utile, fonte informativa per la verifica della sottonotifica sono le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO): a tal fine l'UO Prevenzione provvederà ad effettuare un incrocio di esse coi dati delle notifiche SIMIL al fine di rilevare eventuali casi non segnalati.

Tali casi non verranno inseriti a posteriori in SIMIL, poiché ciò porterebbe ad una distorsione del dato, ma sarà indagata la causa della mancata segnalazione per apportare le dovute correzioni al sistema stesso.

3.5 La sorveglianza attiva

Benché si ritenga che l'attuale sistema di segnalazione sia sufficientemente completo, in una fase di osservazione più accurata, anche finalizzata a cogliere tempestivamente mutamenti del profilo epidemiologico già verificatisi in altri Paesi Europei, è opportuno prevedere l'implementazione di sistemi di sorveglianza attiva, miranti cioè ad individuare l'avvenuto isolamento degli agenti sotto osservazione.

Non si tratta di implementare protocolli specifici per la ricerca attiva di casi clinici che potrebbero rimanere sconosciuti: ciò comporterebbe la definizione ed applicazione di percorsi diagnostico-terapeutici finalizzati ad effettuare, ad esempio, l'esame emoculturale in tutti i quadri clinici suggestivi di batteriemia.

Opportuna invece può rivelarsi la ricerca sistematica di dati comunque disponibili, ma che seguendo differenti flussi, possono non incrociarsi con quelli di natura epidemiologica: è il caso degli isolamenti colturali degli agenti più comunemente coinvolti nelle forme meningee, che, rilevati, potrebbero consentire da un lato una maggior completezza del dato, dall'altro un segnale del livello di circolazione di tali agenti.

Nell'ottica di non appesantire il debito informativo già richiesto alle Strutture sanitarie di ricovero e cura, va segnalato che tale obiettivo potrebbe essere consentito utilizzando il progetto "Attivazione di una rete di Sorveglianza Epidemiologica a partenza dai Laboratori di Microbiologia" sviluppato nell'ambito del Comitato Regionale di Coordinamento delle Commissioni per le infezioni ospedaliere – CIO, che ha avuto un avvio sperimentale nel settembre 2004, con la prospettiva di una sua generale estensione a tutte le strutture accreditate della Regione.

Caratteristiche del progetto sono :

- organizzare una stabile raccolta di dati di infezioni, che consenta di conoscere e monitorare nel tempo i tassi di varie infezioni diagnosticate in laboratorio; in particolare un primo sottoprogetto avvia la sorveglianza delle infezioni basata su "sentinella", fornita dalla frequenza di isolamento di microrganismi patogeni trasmissibili o di microrganismi con resistenze antibiotiche rilevanti sia in senso epidemiologico che per la possibile trasmissione epidemica;
- impostare una strategia di intervento graduale e prioritariamente basata su aspetti relativamente alla portata di tutti in termini di difficoltà diagnostiche e/o partecipative.

Il sottoprogetto sulla rilevazione dei "sentinella" prevede che ad ogni isolamento di particolari agenti - tra cui *M.tuberculosis* complex, *N.meningitidis*, *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.agalactiae* - i Laboratori di Microbiologia compilino una scheda, comprensiva di alcuni dati anagrafici e del materiale dal quale è avvenuto l'isolamento, cosicché si disponga del profilo complessivo della diffusione, tra pazienti ricoverati, di tali patogeni.

Il sottoprogetto, superata la fase di sperimentazione e, quindi con l'estensione a tutte le strutture che afferiscono al sistema sanitario regionale in quanto accreditate ed anche con l'integrazione, tra i "sentinella" di *Streptococco pneumoniae* e di *Haemophilus influenzae* di tipo B, potrebbe dunque permettere di disporre di dati, tramite i quali :

- effettuare il controllo incrociato con i dati di notifica (pur non essendovi infatti il nome e cognome, gli altri dati contenuti nella scheda consentono un efficace linkage);
- valutare il numero di isolamenti per gli agenti di interesse e le sedi/materiali;
- monitorare le emocolture positive condotte, raffrontandole anche al denominatore dei ricoveri.

In una prima fase dunque questo sistema di monitoraggio potrebbe costituire la base per un sistema di sorveglianza attiva, che potrà essere avviato una volta completata la sua sperimentazione.

4. Inchiesta epidemiologica sul caso

A seguito di segnalazione di meningite batterica/malattia invasiva, il Dipartimento di Prevenzione effettua l'**inchiesta epidemiologica**, per l'individuazione dei contatti attivando la collaborazione con le strutture sanitarie, i medici e pediatri convenzionati, nonché con le eventuali strutture collettive coinvolte.

In allegato 3 viene proposta una scheda - guida per la conduzione dell'inchiesta epidemiologica.

Tale indagine si configura come un percorso complesso e in divenire poiché, una volta individuati i soggetti appartenenti alle differenti tipologie di *contatto* e di *collettività* coinvolti, l'intervento prosegue con la proposta attiva della profilassi ove necessaria, con la sorveglianza per il monitoraggio dell'insorgenza di eventuali casi secondari, con la raccolta di tutti gli elementi clinici e di laboratorio fino alla descrizione del caso dal punto di vista epidemiologico.

Tale indagine presuppone un ruolo di collegamento del Dipartimento di Prevenzione, in grado di evidenziare, specie nel sospetto di episodi epidemici, l'importanza delle informazioni derivanti dall'osservazione delle modalità di insorgenza di nuovi casi, anche al fine di sostenere o meno un'ipotesi di collegamento epidemiologico.

La DGR 30 settembre 2004 - VII/18853 "Sorveglianza, notifica, controllo delle malattie infettive: revisione e riordino degli interventi di prevenzione in Regione Lombardia", classifica le tipologie di contatto tenendo in considerazione due variabili, il tempo (continuità) e la collettività/ambiente interessati:

Tabella 12 – Classificazione dei contatti

	CONTATTO STRETTO	CONTATTO REGOLARE	CONTATTO OCCASIONALE
CONVIVENZA (famiglia, collettività residenziale..)	Famigliari: Compagni di camera da letto	Persone che sono presenti in famiglia o con cui si condividono spazi quotidianamente; Compagni che condividono quotidianamente spazi comuni (sala da pranzo; attività ricreative...)	Persone che occasionalmente visitano la famiglia o collettività
FREQUENZA DI AMBIENTI DI VITA COLLETTIVA PER PERIODO PROLUNGATO - > 4 ore/die (scuola, lavoro, centri diurni, oratori estivi..)	Studenti e professori della stessa classe (o scuola se asilo nido/scuola materna) Collegi di uno stesso ambiente confinato (Ufficio, Reparto)	Studenti e professori della stessa scuola con i quali vi siano momenti quotidiani di contatto (laboratori, palestra...)	Studenti e professori della stessa scuola; colleghi della stessa ditta
FREQUENZA DI AMBIENTI DI VITA PER BREVI PERIODI - < 4 ore /die (centri sportivi o ricreativi, discoteche oratorio festivo,...)	Compagni di squadra o gruppo che svolge attività a stretto contatto	Frequentanti di centri sportivi/ricreativi negli stessi giorni ed orari, almeno tre volte la settimana, pur in gruppi diversi;	Frequentanti stessi centri almeno settimanalmente
FREQUENZA DI SPAZI NON CONFINATI (es.: mezzi di trasporto)	Compagni di viaggio della stessa auto, con frequenza ravvicinata (posti adiacenti)	Compagni di viaggio che quotidianamente sono a stretto contatto	Compagni di viaggio che quotidianamente frequentano lo stesso mezzo ai medesimi orari

Questa suddivisione consente di definire, pur con le dovute variazioni determinate da ciascun caso, un criterio standard per l'individuazione dei contatti e la decisione in merito agli interventi di profilassi: **in caso di meningite sono ricercati attivamente i contatti stretti del caso.**

Le misure di prevenzione e controllo della diffusione dell'agente microbico prevedono interventi nei confronti del soggetto malato e dei contatti, differenti a seconda dell'agente coinvolto, finalizzati ad interrompere la trasmissione.

In caso di quadro, anche sospetto, di meningite/sepsi il personale sanitario deve utilizzare nei confronti del **malato** le precauzioni standard e quelle specifiche per la prevenzione della trasmissione attraverso la via aerea e le goccioline.

L'isolamento respiratorio è da attuarsi non appena venga avanzato il sospetto di meningite, e comunque fino a 24 ore dall'inizio del trattamento antimicrobico ritenuto più efficace, con sanificazione continua dei secreti naso-faringei e degli oggetti da essi contaminati.

La disinfezione degli ambienti ove ha soggiornato il malato non è da considerarsi una misura efficace alla prevenzione di altri casi.

Interventi di profilassi specifica (chemioprofilassi, vaccino profilassi) sono indicati esclusivamente per i quadri clinici sostenuti da *Neisseria meningitidis* e da *Haemophilus influenzae* tipo b.

Nei casi in cui si tratti dunque di forme da *Neisseria meningitidis* e da *Haemophilus influenzae* tipo b, va effettuata la ricerca dei contatti stretti del caso, risalenti ai dieci giorni antecedenti l'insorgenza dei primi sintomi del caso.

Per quanto attiene i casi di meningite batterica senza identificazione eziologica, o per i quali l'esame colturale non sia completato, ma si propenda per una forma delle suddette eziologie, si procede nella profilassi dei contatti assumendo a scopo precauzionale l'ipotesi eziologica di meningococco.

Individuati i **contatti stretti del caso**, come di seguito indicato, si procede, nel più breve tempo possibile alla proposta degli interventi di profilassi specifica ai soggetti eleggibili.

Anche per i contatti non eleggibili a ricevere profilassi specifica occorre mantenere la **sorveglianza sanitaria** da protrarsi per il periodo di incubazione proprio dei differenti patogeni, per la rilevazione di casi secondari.

Per l'effettuazione di una corretta sorveglianza sui contatti è necessario porre in essere una strategia di rete tra i soggetti coinvolti, sanitari e non, ed una corretta informazione sanitaria (vedi cap. 6).

Quando si verificano due o più casi in un breve arco di tempo (indicativamente tre mesi) nell'ambito di una collettività o di un gruppo di popolazione epidemiologicamente identificabile o che insiste su di un'area topograficamente limitata si può configurare l'ipotesi di *cluster*: in tali casi l'inchiesta epidemiologica non deve limitarsi alla ricerca di contatti diretti tra i casi, poiché non si può escludere che il/i caso/i successivo/i al primo

non siano secondari ad esso, ma originati da un'altra fonte costituita da un portatore che non evolve in malattia. Sarà dunque necessario ricercare eventuali contatti indiretti, derivanti dalla frequentazione di ambienti o collettività comuni, ma in tempi diversi.

Meningite o sepsi da *Neisseria meningitidis*

Il malato è contagioso per tutto il periodo in cui *Neisseria meningitidis* è presente nelle secrezioni nasofaringee, pertanto è indicato l'isolamento respiratorio per 24 ore dall'inizio di terapia antimicrobica adeguata.

Lo specifico trattamento antimicrobico con farmaci a cui il meningococco è sensibile e che raggiungono adeguate concentrazioni nelle secrezioni naso-faringee, determina la scomparsa dell'agente patogeno dal naso-faringe entro 24 ore. Prima della dimissione il malato dovrebbe assumere chemioprolassi a meno che la malattia non sia già stata trattata con antibiotici di provata efficacia nell'eradicazione dello stato di portatore

Provvedimenti nei confronti di conviventi e contatti

I contatti familiari e della collettività di vita e lavoro stabilmente frequentata dal soggetto malato sono da sottoporre a sorveglianza sanitaria, per 10 giorni, così da cogliere precocemente i sintomi dell'infezione ed inviarli agli opportuni accertamenti. La sorveglianza è da attuarsi in stretta collaborazione con i Responsabili delle strutture collettive (scolastiche, lavorative, ecc), con i Medici competenti e con la partecipazione attiva dei Pediatri di Libera Scelta e dei Medici di Medicina Generale, dando tempestivamente informazione ai soggetti interessati/coINVOLTI (per quanto riguarda la scuola, a genitori e personale scolastico) sulle misure preventive proposte e sulla finalità della sorveglianza.

Per quanto riguarda la chemioprolassi, va considerato che più del 90% dei casi si manifesta in forma sporadica e che il numero di casi secondari nella casistica italiana è molto piccolo (meno del 2% di tutti i casi).

La letteratura evidenzia un rischio elevato solo per le persone che convivono negli stessi spazi confinati dove si è verificato il caso di meningite meningococcica, ad esempio l'ambiente familiare, permanendo dunque a contatto per un considerevole periodo di tempo.

Il rischio di ammalarsi è in tali soggetti più elevato nei primi sette giorni, dopo che si è verificato il caso e decade rapidamente durante le settimane successive.

Il contatto occasionale o regolare ma non ravvicinato e prolungato con il caso indice non è considerato un importante fattore di rischio e dunque in tali casi non vi è motivazione alla somministrazione di chemioprolassi.

Studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che la terapia antibiotica riduce lo stato di portatore di meningococco a livello faringeo, anche se non vi è evidenza che tale stato comporti un maggior rischio di sviluppare la malattia.

Non esistono dati che dimostrino che la bonifica dei portatori riduca il rischio di malattia meningococcica, né evidenza che la chemioprolassi riduca i casi secondari: tuttavia, in virtù del principio di precauzione, essa viene indicata nei soggetti a stretto contatto col malato, secondo criteri che selezionino in modo accurato le persone ad effettivo rischio.

La chemioprolassi, da iniziarsi il più precocemente possibile, entro 24 ore dalla diagnosi del caso indice, è raccomandata per coloro che abbiano avuto contatti stretti con il caso durante i 10 giorni prima della comparsa della malattia.

In particolare:

- Conviventi: tutti coloro che condividano quotidianamente lo stesso spazio/ambiente di riposo.
- Soggetti esposti direttamente alle secrezioni del malato attraverso baci, condivisione dello spazzolino da denti o delle posate, ecc..
- Soggetti che hanno mangiato o dormito frequentemente nella stessa abitazione del paziente indice durante il periodo di incubazione della malattia; compagni di viaggio della stessa auto, o di aereo (posti adiacenti per più 8 ore).

- Contatti stretti in collettività: compagni di classe, colleghi di lavoro, ecc., che condividano regolarmente, cioè quotidianamente, lo stesso locale.
- Contatto non protetto durante intubazione endotracheale o respirazione bocca-bocca nei 7 giorni precedenti.

La chemioprophilassi non è invece raccomandata per:

- Contatto occasionale: nessuna storia di esposizione diretta alle secrezioni orali del malato (es. frequentare lo stesso edificio scolastico, viaggiare sullo stesso autobus, ecc.).
- Contatto indiretto: persona che è stata a contatto con un soggetto che a sua volta è invece stato a contatto diretto con il paziente .
- Personale sanitario che non è stato direttamente esposto alle secrezioni orali del paziente.

Non sempre l'individuazione dei contatti nei confronti dei quali sia necessaria la chemioprophilassi è semplice, poiché, a scopo precauzionale, vi è spesso la tendenza ad estendere il gruppo suscettibile.

Va però ricordato che quest'ultima modalità, configurandosi come inappropriata, comporta anche effetti collaterali, sia a livello individuale, che soprattutto di comunità, selezionando da una parte eventuali resistenze e dall'altra riducendo la circolazione di ceppi di *Neisseria agalactiae*, agente non patogeno, ma in grado di conferire immunità crociata.

Nell'individuazione dei contatti è quindi necessario condurre un'accurata valutazione in ordine al tipo di contatto (stretto, quindi inferiore ai 50 cm) e soprattutto alla sua durata (sporadico o prolungato).

N.B. Nel caso in cui la segnalazione venga effettuata in ritardo, è indicata la profilassi dei contatti conviventi fino a quattro settimane dalla data di inizio sintomi del caso.

La ricerca sistematica di portatori di *Neisseria meningitidis* non riveste alcuna utilità pratica, pertanto non è indicata ai fini della decisione di instaurare un regime di chemioprophilassi.

La chemioprophilassi è da effettuarsi come da schema seguente:

adulti	600 mg di rifampicina due volte al dì per due giorni o	È il farmaco di prima scelta; può interferire con l'efficacia di contraccettivi orali, alcuni antiepilettici e anticoagulanti; non raccomandato per l'utilizzo in gravidanza.	
	250 mg di ceftriaxone in dose singola per via i.m. o		per ridurre il dolore dovuto all'iniezione, diluire con lidocaina all' 1%.
	500 mg di ciprofloxacina in dose singola per os		non raccomandato per l'utilizzo in gravidanza e in soggetti di età inferiore a 18 anni.
bambini con età > di 1 mese e fino a 12 anni	10 mg/Kg/ di rifampicina due volte al dì per due giorni (max 600 mg/die) o		
	125 mg di ceftriaxone in dose singola per via i.m.		
bambini con età <30 gg	5 mg/Kg/ di rifampicina due volte al dì per due giorni o		
	125 mg di ceftriaxone in dose singola per via i.m.		

Farmaci alternativi debbono essere utilizzati solo in caso di provata sensibilità del ceppo e in situazioni che ostacolano l'uso dei farmaci di prima scelta.

Anche in caso di episodi epidemici la chemioprolifassi in soggetti diversi dai contatti stretti non è indicata e deve comunque essere oggetto di attenta valutazione.

Ruolo dei portatori

La colonizzazione asintomatica delle alte vie respiratorie da parte del meningococco è frequente e costituisce la fonte di diffusione del germe. I principali dati di letteratura indicano in circa il 10/15% della popolazione è portatrice di meningococco a livello del cavo orofaringeo, meno dell'1% dei soggetti colonizzati sviluppa la malattia invasiva.

La prevalenza dei portatori può superare in alcuni casi il 25%, senza che si abbiano, peraltro, casi di meningite.

Gli studi italiani sono piuttosto datati e dunque è difficile stimare la situazione attuale. Uno studio svoltosi nel 2003 nell'area del magentino, indica una prevalenza di portatori sani nella fascia di età 0-11anni tra 0,77% e 0,94%, con controlli sugli stessi soggetti a distanza di un anno che hanno confermato valori tra 0,56% e 0,68%.

In altri contesti, nel corso di alcune epidemie in paesi industrializzati, non sono stati identificati portatori del ceppo responsabile dell'epidemia.

Studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che la terapia antibiotica diminuisce la percentuale dei portatori di meningococco a livello faringeo; non vi è evidenza che la bonifica dei portatori riduca il rischio di malattia meningococcica.

A ciò si aggiunge il possibile ruolo, non ancora completamente chiarito, della *Neisseria lactamica*: è possibile che la *N. lactamica* 'spiazzi' la *N. meningitidis* nella colonizzazione del nasofaringe nell'infanzia e produca immunità naturale contro la malattia invasiva da meningococco.

Questo effetto potrebbe essere dovuto al fatto che i due ceppi presentano epitopi immunogenici comuni.

E' stato visto che la *Neisseria lactamica* presenta, in vitro, elevata sensibilità a rifampicina e ciprofloxacina.

Una tale ipotesi confermerebbe ulteriormente l'indicazione a limitare esclusivamente ai contatti stretti del caso la chemioprolifassi per la prevenzione dei casi secondari.

Haemophilus influenzae tipo b

Il malato è contagioso per tutto il periodo di permanenza del microrganismo nelle secrezioni orofaringee; l'infettività cessa dopo 24-48 ore dall'inizio di un adeguato trattamento antimicrobico.

Pertanto nei suoi confronti è da attuarsi l'isolamento respiratorio per 24-48 ore dopo l'inizio di adeguata terapia, anche in caso di solo sospetto di meningite batterica.

I bambini colpiti da malattia invasiva da *Hib* prima dei 24 mesi di età, anche se già vaccinati in modo completo, devono essere nuovamente vaccinati secondo la scheda adeguata all'età come se non avessero mai ricevuto dosi del vaccino. La nuova vaccinazione deve essere intrapresa appena possibile, dopo che sia trascorso un mese dall'esordio della malattia.

I bambini ammalatisi dopo i 24 mesi non necessitano più di essere vaccinati, indipendentemente dal precedente stato vaccinale, in quanto la malattia avrà indotto un'adeguata risposta anticorpale.

Prima della dimissione, il malato dovrebbe assumere chemioprolifassi, a meno che la malattia non sia stata trattata con antibiotici di provata efficacia nell'eradicazione dello stato di portatore.

Il trattamento di una infezione da *Hib* con cefotaxime o ceftriaxone generalmente eradica il germe rendendo inutile la profilassi per il paziente: i pazienti trattati con ampicillina o cloramfenicolo, quelli con età inferiore a 2 anni e quelli con contatti suscettibili devono ricevere rifampicina.

Provvedimenti nei confronti di contatti e conviventi

La Sorveglianza sanitaria per 10 giorni deve essere attuata nei confronti dei contatti stretti e conviventi di età inferiore a 6 anni. I bambini esposti che sviluppano una malattia febbrile devono essere prontamente valutati da un medico, indipendentemente da una eventuale copertura vaccinale contro l'*Hib*.

Il rischio di malattia invasiva da *Hib* tra i contatti familiari minori di 4 anni non vaccinati è aumentato e dunque per essi è prevista la chemioprolifassi.

La rifampicina eradica il germe dal faringe nel 95% circa dei portatori; alcuni dati suggeriscono che essa è anche in grado di ridurre il rischio di malattia invasiva secondaria nei contatti familiari esposti.

Anche i contatti nelle comunità infantili e nei reparti di neonatologia possono essere a rischio di malattia secondaria: tale rischio per i bambini è probabilmente inferiore a quello osservato per i contatti familiari in età a rischio, e la malattia è rara quando i bambini abbiano più di due anni.

L'efficacia della rifampicina nel prevenire la malattia in comunità non è ben stabilita, tuttavia per motivi precauzionali, la chemioprolifassi è indicata nei contatti sopra individuati e deve essere iniziata il più rapidamente possibile, anche se si ritiene possa ancora avere efficacia ove somministrata fino a 7 giorni dopo l'ospedalizzazione del malato.

E' da effettuarsi come da schema seguente:

adulti	Rifampicina 600 mg/die una volta al giorno per 4 giorni
bambini con età > 1 mese	Rifampicina 20 mg/Kg/die (max 600 mg/die) una volta al giorno per 4 giorni
bambini con età <30 gg	Non è stabilito: alcuni esperti raccomandano di ridurlo a 10 mg/kg

Deve essere offerta a:

- tutti i contatti familiari e di collettività infantili (anche adulti) dove è presente almeno un bambino (oltre il caso indice) al di sotto dei 12 mesi di età, anche se vaccinato, o di 1 – 3 anni di età (oltre il caso indice) non vaccinato o incompletamente vaccinato;
- tutti i familiari se è presente un bambino immunocompromesso, indipendentemente dal suo stato vaccinale, per il rischio che la vaccinazione possa avere fallito;
- tutti i bambini e il personale di asili nido e scuole materne se vi è stata l'insorgenza di almeno due casi di malattia invasiva entro un intervallo di 60 giorni e ci siano bambini non vaccinati o che non abbiano completato la schedula vaccinale (a questi la vaccinazione deve essere proposta o completata).

La chemioprolifassi non è raccomandata per:

- i nuclei familiari senza bambini di età inferiore a 4 anni (oltre il caso indice);
- i familiari, se tutti i contatti di meno di 12-36 mesi sono stati completamente vaccinati;
- in gravidanza.

Vaccinoprolifassi

I bambini non vaccinati o incompletamente vaccinati, delle comunità infantili coinvolte oltre alla profilassi, devono ricevere una dose di vaccino, programmando poi l'intero ciclo vaccinale.

Streptococcus pneumoniae

Nei confronti del malato è da attuarsi l'isolamento respiratorio fino a determinazione eziologica: se trattasi di *Streptococcus pneumoniae* accertata non è richiesta isolamento.

Provvedimenti nei confronti di conviventi e contatti

Non è raccomandata la chemioprolifassi nei confronti di conviventi e contatti di soggetti con malattia invasiva da pneumococco.

La vaccinazione con i vaccini pneumococcici disponibili è consigliata per i soggetti a elevato rischio di malattia invasiva.

5. Strategie vaccinali

5.1 Strategie vaccinali per la prevenzione

Vaccinazione antimeningococco di gruppo C coniugato

L'introduzione sul mercato di un vaccino coniugato contro il meningococco di gruppo C pone la questione della vaccinazione dei bambini nei primi 2 anni di vita.

Anche il nuovo piano nazionale vaccini, non assume la decisione di un programma di vaccinazione esteso. D'altra parte la sua introduzione non può prescindere da una accurata analisi epidemiologica che evidenzi un incremento significativo dell'incidenza e quindi dall'esistenza di un sistema di sorveglianza puntuale in grado di rilevare modificazioni dell'incidenza con un aumento dei casi e l'insorgenza di *cluster*.

Come già descritto in precedenza, attualmente in Italia non si è registrato un aumento dell'incidenza paragonabile a quella che in Paesi come la Gran Bretagna o la Spagna hanno portato ad estendere attivamente questa vaccinazione in tutta la popolazione di età inferiore ai 18 anni di età.

I dati epidemiologici della nostra Regione, il confronto con le esperienze di altri Paesi europei, la presumibile impossibilità a raggiungere percentuali di copertura superiori al 90% - necessarie a influire sull'incidenza - , le analisi costi-benefici inducono a non implementare, allo stato attuale, una campagna di promozione attiva e di offerta universale.

Va infatti rimarcato che la copertura è limitata al sierogruppo C, del quale, pur essendo stato recentemente osservato un incremento relativo, non si è ancora confermato un costante sopravanzamento rispetto al sierogruppo B, né è stata riscontrata una totale maggiore incidenza dei casi di patologia da meningococco, e permane ancora elevata la quota di forme non tipizzate.

Qualora il monitoraggio descritto rilevasse un aumento delle segnalazioni di quadri sostenuti da *Neisseria meningitidis* di gruppo C con incidenze di molto superiori alle attuali, in analogia a quanto accaduto in altri Paesi europei, verrà considerata l'introduzione di una campagna attiva di vaccinazione mirata al raggiungimento di una elevata copertura (almeno il 90%) nelle classi di età a rischio (infanzia e giovani).

Esistono tuttavia situazioni che rendono consigliabile la vaccinazione contro il meningococco, quale intervento rilevante di protezione individuale di soggetti maggiormente esposti a rischio di malattia invasiva e cioè:

- Soggetti con asplenia anatomica o funzionale (talassemia, drepanocitosi, Gaucher, altro)
- Soggetti con malattie con alterazione della fissazione del complemento

in queste situazioni selezionate occorre promuovere attivamente l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antimeningococcica sia attraverso l'uso di vaccini coniugati che polisaccaridici.

Vaccinazione antipneumococco eptavalente

Anche le malattie invasive da pneumococco non possono essere né eradicare né eliminate e per esse si può porre come unico obiettivo quello del contenimento. Per il controllo della malattia non esiste un target predefinito, ma l'effetto della vaccinazione si estrinseca a livello individuale e, in base alle caratteristiche del vaccino, sullo specifico sierogruppo. L'offerta dovrà dunque essere limitata alle persone ed alle condizioni nelle quali si voglia contenere l'incidenza.

Va poi considerato che, anche per questo vaccino, è al momento oggetto di valutazione la possibilità di somministrazione contemporanea con altri vaccini dell'infanzia, sia per quanto riguarda la sicurezza che l'efficacia; è stato peraltro rilevato che l'estensione della vaccinazione su larghe fasce di popolazione esercita

un effetto di "rimpiazzamento" ad opera di ceppi non compresi nel vaccino stesso, che pure, dai primi studi, parrebbero scarsamente invasivi.

Le evidenze per un mutamento della proposta vaccinale, sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle considerate per la vaccinazione contro il meningococco gruppo C; inoltre va rimarcato che per gli attuali preparati la percentuale di efficacia, in ragione dei ceppi coinvolti, è stimata intorno al 50-60%.

Anche in questo caso si ritiene fondamentale l'offerta attiva e gratuita alle categorie per le quali le infezioni invasive da pneumococco sono più frequenti:

- Bambini affetti da anemia falciforme e talassemia
- Asplenia funzionale e anatomica e malattie che comportino disfunzioni spleniche (morbo celiaco)
- Broncopneumopatie croniche, inclusa l'asma (non rientrano in questa categoria i bambini con affezioni respiratorie acute ricorrenti)
- Immunodepressione, congenita o acquisita, per assunzione di corticosteroidi, Infezione da HIV, ecc.
- Bambini inferiori ai 5 aa che abbiano avuto malattia invasiva pneumococcica – meningite, sepsi, polmonite
- Diabete mellito
- Malattie renali croniche, incluse l'insufficienza renale, la sindrome nefrosica, il trapianto renale
- Malattie cardiovascolari croniche, incluse le malformazioni cardiache e malattie che richiedano terapie a lungo termine
- Malattie epatiche croniche
- Perdite di liquido cerebrospinale
- Prematuri al di sotto della 34° settimana o di peso inferiore a 1,5 Kg (se vaccinati entro l'anno di vita)
- Persone con impianto cocleare o shunt a livello cerebrospinale

Da ultimo si rileva che per la vaccinazione con vaccino antipneumococcico 23-valente nell'anziano, studi e revisioni sistematiche recenti non confermano l'evidenza nella riduzione di polmoniti o decessi negli adulti o anziani, con o senza patologie croniche; vi è invece evidenza, ma derivante solo da studi non randomizzati, di riduzione di malattie invasive da pneumococco tra adulti ed anziani immunocompetenti.

Protezione individuale e protezione collettiva

Gli interventi vaccinali, come noto, rivestono una duplice valenza: da una parte la protezione individuale del soggetto vaccinato, dall'altra le ricadute epidemiologiche sulla collettività, determinate dall'impatto di herd immunity che, per alcuni vaccini ed al sussistere di talune condizioni, vengono a verificarsi.

La proposta vaccinale, da parte dei servizi di sanità pubblica, deve dunque considerare entrambi gli aspetti del problema, valutando per quali malattie sia da perseguire l'eradicazione o eliminazione e per quali il contenimento.

Nel primo caso (eradicazione/eliminazione) la strategia dovrà prevedere tutti gli strumenti efficaci per raggiungere il livello soglia di copertura; nel secondo (contenimento) l'offerta attiva e gratuita è limitata a gruppi selezionati.

Non essendovi evidenza epidemiologica sufficiente a motivare l'offerta universale delle due vaccinazioni sopra descritte, si è operato in una logica di contenimento, evidenziando le categorie "a rischio" per le quali è prevista l'offerta attiva e gratuita.

Un aspetto ulteriore è relativo al fatto che essendo tali vaccini commercializzati nel nostro Paese, sono spesso richiesti ai fini della protezione individuale.

Rispetto a ciò si ritiene che debba essere salvaguardato il principio dell'appropriatezza e, più ancora, della tutela della salute collettiva, valutando con attenzione se l'estensione a soggetti non ricompresi nei gruppi selezionati possa comportare una ricaduta sull'epidemiologia della malattia o effetti potenzialmente negativi.

Per il vaccino antipneumococcico eptavalente è dimostrata l'emergenza di ceppi non sensibili al vaccino, pur essendo questi, secondo gli studi che hanno rilevato il fenomeno, meno invasivi.

Per l'antimeningococcico C coniugato non sono disponibili dati sul comportamento degli altri gruppi in regime di offerta non universale.

Tuttavia, in entrambi i casi, i dati sono a favore di una loro efficacia elevata e di effetti collaterali contenuti, tali da renderli un adeguato strumento per la prevenzione individuale.

Stante quanto sopra, tali vaccini, potranno essere posti a disposizione ai fini della protezione individuale, ma con la necessità di adeguarsi prontamente a nuove indicazioni qualora emergano dati che indichino possibili ricadute negative.

La vaccinazione, dovrebbe comunque necessitare di una specifica prescrizione, del pediatra o igienista, che derivi da un attento counselling in merito alle motivazioni che sostengono la richiesta dei genitori.

Operando in tale situazione all'interno di una logica di protezione individuale su richiesta dell'interessato, tale prestazione risulterà con onere a carico del richiedente e dovrà essere effettuata al di fuori del percorso delle vaccinazioni raccomandate, fermo restando la necessità che il legislatore regionale si doti degli strumenti appropriati per garantirne una equa fruibilità a tutti i cittadini.

5.2 Strategie vaccinali per il controllo dei casi secondari

Un ulteriore ambito di utilizzo, a scopo di profilassi post-esposizione, della vaccinazione antimeningococcica è costituito dal verificarsi di focolai.

Nell'ambito degli interventi di controllo a seguito dell'insorgenza di casi, al configurarsi di particolari condizioni epidemiologiche, la vaccinazione antimeningococco di gruppo C, può inserirsi quale strumento da mettere in campo a fianco della chemioprofilassi ai contatti stretti, che rimane comunque l'intervento prioritario da attivare con tempestività.

Il presentarsi di due o più casi di meningite/sepsi sostenuta da *Neisseria meningitidis* sierogruppo C, in un breve arco temporale (indicativamente tre mesi), nell'ambito di una collettività o di un gruppo di popolazione epidemiologicamente identificabile o che insiste su di un'area topograficamente limitata, può essere fortemente indicativa dell'insorgenza di un *cluster*.

In queste condizioni, stante l'identificazione del sierogruppo C e anche se non necessariamente ancora disponibile l'esito della sierotipizzazione dal Laboratorio dell'ISS, la vaccinazione della popolazione individuata rappresenta un intervento strategicamente utile per ridurre il rischio di nuovi casi e per il controllo.

In questi casi la vaccinazione verrà quindi proposta attivamente dalla ASL, in accordo con la competente U.O. Prevenzione regionale, quale intervento di sanità pubblica, avendo cura di evidenziare il razionale che sottende tale decisione.

6. Comunicazione e coordinamento delle 'rete'

Come evidenziato nella DGR 30 settembre 2004 - VII/18853 "Sorveglianza, notifica, controllo delle malattie infettive: revisione e riordino degli interventi di prevenzione in Regione Lombardia", il verificarsi di un caso di malattia invasiva da meningococco e *Haemophilus I.* comporta di norma l'attivazione ed il coinvolgimento di differenti professionalità – specialisti dei reparti ospedalieri e dei laboratori, dei dipartimenti di prevenzione, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta – nonché dei responsabili di collettività eventualmente coinvolte – lavoro, scuola, strutture collettive e ricreative.

Per una elevata efficacia ed efficienza degli interventi di controllo è necessario che si creino collegamenti e sinergie che permettano il flusso delle informazioni, in una logica di *rete*.

La ASL si farà pertanto carico di avviare e coordinare tale *rete*, raccogliendo tutte le informazioni utili a ricostruire l'evento e restituendo dette informazioni unitamente ai provvedimenti da adottare.

Tra il Dipartimento di Prevenzione medico e la struttura di ricovero il flusso di comunicazione si deve mantenere a doppio senso: gli aggiornamenti relativi all'identificazione del ceppo batterico ed all'evoluzione del quadro clinico, l'eventuale rilevazione di resistenza alla rifampicina, sono informazioni fondamentali per indirizzare il prosieguo degli interventi di controllo; d'altro canto i dati derivanti dall'inchiesta epidemiologica relative alle collettività coinvolte e gli interventi effettuati, allertano i medici di assistenza primaria e le strutture di ricovero del territorio che, in caso di presentazione alla loro osservazione di quadri sospetti, possono rilevare l'evidenza di collegamento con il caso indice.

La sorveglianza sul territorio necessita anche della competenza e della collaborazione dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta della zona ove si è verificato il caso indice, che devono essere prontamente informati per l'individuazione di casi secondari.

Per eseguire una corretta identificazione dei contatti stretti in ambiente di vita (collettività infantili, scuola, strutture socio-assistenziali, società sportive, parrocchie...) e di lavoro, il Dipartimento di Prevenzione deve poter in tempi brevi acquisire informazioni sui soggetti presenti con il caso indice nei 10 giorni precedenti l'inizio sintomi, l'attività svolta, la tipologia del contatto.

Pertanto andrà immediatamente attivato un contatto con il responsabile della collettività, definendo le informazioni necessarie per effettuare la sorveglianza ed i flussi di trasmissione (es. elenchi giornalieri delle assenze scolastiche).

Quando si verificano uno o più casi in un territorio, la popolazione, specie quando risultano interessate scuole, rivolge richieste di informazioni e di intervento alle amministrazioni locali, che si fanno portavoce della comprensibile ansia, sollecitando interventi tradizionalmente attuati, anche nel recente passato, quali chiusura delle scuole, disinfezioni degli ambienti frequentati, chemioprophilassi estesa, vaccinazioni.

Affinché non si verifichi un contrasto tra Comune e ASL è pertanto necessario che da subito questa venga informata su come si intende intervenire, quali siano i provvedimenti efficaci a controllare il contagio e quali quelli inefficaci o addirittura dannosi.

La condivisione dell'azione permetterà anche di utilizzare la risorsa locale per la diffusione di informazioni corrette alla popolazione coinvolta.

Attraverso il coordinamento della ASL, la *rete* che viene così a realizzarsi, attiva anche i rapporti con i livelli sanitari sovraordinati quali regione, ministero, ISS.

Le scelte da intraprendere specie per quanto riguarda l'eventuale decisione di attivare un intervento di vaccinazione in un determinato territorio all'insorgenza di due o più casi di meningite meningococcica di gruppo C (vedi cap. 5), pur in capo alla ASL – Dipartimento di Prevenzione Medica, necessitano di un confronto tecnico e di una condivisione decisionale con la U.O. Prevenzione Regionale e per suo tramite dell'ISS.

L'attivazione dell'inchiesta epidemiologica con l'identificazione rapida dei contatti stretti per l'effettuazione degli interventi di profilassi comporta inevitabilmente una eco anche notevole sui mezzi di informazione, giornali e media.

Questo, anziché costituire un elemento di criticità, al momento che accade, può essere 'governato' ed utilizzato quale mezzo di diffusione e risonanza delle azioni di controllo attuate e delle loro evidenze di prevenzione.

A tale scopo è opportuna l'identificazione di un unico soggetto deputato ai rapporti con la stampa e i media locali, per evitare che informazioni provenienti da fonti diverse, vengano veicolate, quando non manipolate, al solo scopo allarmistico, anche attraverso il rilievo di elementi di discordanza.

7. Bibliografia

Relazione della Direzione Generale di Sanità Pubblica della Commissione Europea (DG SANCO), **2002**

EU-IBIS (European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network), **2002**

Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK, *Commun Dis Public Health* **2002**;5 (3):187-204

Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/2000, PHLS (Public Health Laboratory Service), **2002**

Red Book 2003, American Academy of Pediatrics, Pacini Editore Medicina

Meningiti batteriche, Dati SIMI (Sistema Informativo Malattie Infettive) 28 novembre **2003**

Tunkel A. R. , Hartman B. J. , Kaplan S. L. , Kaufman B. A. , Roos K. L., Scheld W. M. and Whitley R. J. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* **2004**;39:1267-1284

Arreaza L, Salcedo C, Alcalá B, Vazquez JA. What about antibiotic resistance in *Neisseria lactamica*? *J Antimicrob Chemother.* **2002** Mar;49(3):545-7.

van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev.* **2000** Jan;13(1):144-66

Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol.* **2001**;17(11):1015-8.

R. Townsend, L. Goodwin, T. Stevanin. 2002. Invasion by *Neisseria Meningitidis* varies widely between clones and among nasopharyngeal mucosae derived from adult human hosts. *Microbiology* 148:1467-1474.

Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* **1989**; 262:2700–7.

Tunnel AL, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA., Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1267-84.

Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:69–74.

Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* **1998**; 58:383–93.

Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain–negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* **1999**; 134:725–9.

Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:1240–2

Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:1313–6

Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* **2000**; 28:1828–32.

Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* **1992**; 5:130–45.

Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19:290–2.

Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:406–8

McCracken GH Jr, Sarff LD. Endotoxin in cerebrospinal fluid: detection in neonates with bacterial meningitis. *JAMA* **1976**; 235:617–20

Ni H, Knight AI, Cartwright K, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. *Lancet* **1992**; 340:1432–4.

Radstrom P, Backman A, Qian N, et al. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PCR strategy. *J Clin Microbiol* **1994**; 32:2738–44

Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, et al. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:40–5

Modalità di spedizione di ceppi di *Neisseria meningitidis*

Dopo aver verificato che il ceppo isolato è vitale, si prendono contatti con il Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, telefonando alla dott.ssa Mastrantonio (06/49902335).

Trapiantare il ceppo di meningococco in piastra Thayer-Martin o agar cioccolato. La coltura deve essere tenuta in incubazione per 18-20 ore e quindi immediatamente spedita affinché resti vitale durante il trasporto. Confezionare il pacchetto in modo da impedire la fuoriuscita del contenuto anche in caso di incidente durante il trasporto. Inserire la piastra, chiusa con parafilm, in una prima scatola rigida insieme a del materiale assorbente in grado di attutirne gli urti (preferibilmente carta). Chiudere la scatola con del nastro adesivo. Inserire questo primo pacco in una seconda scatola rigida, eventualmente anche di polistirolo, in modo da isolare il materiale dall'ambiente esterno. Accertarsi che la scatola sia chiusa accuratamente

Includere copia della relativa scheda

Non raffreddare. Il pacco deve essere trasportato a temperatura ambiente.

Sul pacco deve essere attaccata un'etichetta con le seguenti indicazioni:

Mittente:

Destinatario: Istituto Superiore di Sanità
Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica
all'att.ne della Dott.ssa Paola Mastrantonio
Viale Regina Elena 299
00161 Roma

Contenuto: Agente infettante (Attaccare un'etichetta con il simbolo MATERIE INFETTANTI)

Il pacco deve pervenire entro 24 ore all'Istituto Superiore di Sanità per garantire la vitalità del ceppo batterico. Per questo si consiglia di utilizzare un corriere privato che garantisca un recapito veloce.

Modalità di spedizione dei campioni di siero

La coppia di sieri, prelevati in fase acuta e convalescente opportunamente etichettati: A (acuto) e C (convalescente) + iniziali paziente + data prelievo, può essere inviata a temperatura ambiente in opportuna confezione che impedisca la fuoriuscita del siero durante il trasporto, e utilizzando corrieri che garantiscono il recapito veloce. Anche questi campioni vanno inviati all'

Istituto Superiore di Sanità
Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica
all'att.ne della Dott.ssa Paola Mastrantonio
Viale Regina Elena 299
00161 Roma

INCHIESTA EPIDEMIOLOGICA PER MENINGITE/ SEPSI BATTERICA

CASO M F Età

DATA INIZIO SINTOMI DATA SEGNALAZIONE

Scritta Telefonica (dati di chi segnala) Altro (e-mail)

DATA INCHIESTA Colloquio effettuato con

DATI DEL PAZIENTE - Medico Curante Tel.

Professione.....nato il a

Residente a via Tel.....

Domicilio (se diverso dalla residenza)

Data inizio sintomi..... Sintomatologia d'esordio.....

.....

.....

.....

Terapia effettuata pre-diagnosi No Si (specificare il/i farmaco/i, con data e ora inizio terapia, dosaggio/die).....

.....

Patologie pre-esistenti (immunodepressione o altre patologie cronico-degenerative o traumi) No Si (precisare)

Vaccinato No Si meningococco 4-valente n. dosi meningococco 1-valente n. dosi

pneumococco 23-valente n. dosi pneumococco 7-valente n. dosi Hib n. dosi

E' stato a *contatto con un altro caso di meningite?*

No Si, nome caso data esposizione

Chemioprophilassi No Si, farmaco dal

Ricovero: data..... Ospedale Reparto

data..... Ospedale Reparto

Esami:

liquor (data.....)

aspetto: limpido torbido purulento

proteine glucosio..... cloruri cellule altro

coltura liquor (data.....) sangue (data.....)

altro (precisare tipo di test, data di effettuazione).....

Agente eziologico identificato: No Si (precisare).....

Presso il laboratorio dell'Ospedale di.....

Invio ceppo all'ISS No Si, inviato da data

Esito sierotipizzazione..... pervenuto in data.....

Ceppo resistente alla rifampicina No Si, resistenza segnalata da.....

Esito:

Guarigione

Decesso data..... (indicare se dovuto ad altra causa).....

Reliquati (esiti neurologici - paresi; deficit motorio; - deficit uditivi di grado lieve/elevato; amputazioni per necrosi periferica; deficit cognitivi)

precisare

COLLETTIVITA'

Data inizio sintomi Data inizio esposizione a rischio

Se studente:

Scuola (sede e classe) data ultima frequenza

Altre classi frequentate nei 10 giorni precedenti l'inizio sintomi (indicare classi, tipo di attività)

.....
.....
.....

Se lavoratore:

Sede

Tipo di attività svolta data ultima frequenza

Altre collettività frequentate (società sportiva – oratorio – scout – ecc.) nei 10 giorni precedenti l'inizio dei sintomi (sede, tipo di attività e di contatto)

.....
.....
.....

Abitudini di vita e luoghi frequentati nei 10 gg precedenti inizio sintomi (sede, tipo di attività e di contatto)

.....
.....
.....

Comunicazione effettuata (specificare data)

- Direzione Sanitaria
- Regione
- Datore di lavoro/ Dirigente Scolastico
- contatti con gli organi di stampa
- Medico curante
- Sindaco

CHEMIOPROFILASSI

Chemiofilassi effettuata con

In data

Famiglia:	Bambini n.	Adulti n.
Collettività:	Bambini n.	Adulti n.
Altri	Bambini n.	Adulti n.

Chemiofilassi effettuata con

In data

Famiglia:	Bambini n.	Adulti n.
Collettività:	Bambini n.	Adulti n.
Altri	Bambini n.	Adulti n.

VACCINOPROFILASSI

Provvedimento assunto in data....., in quanto.....

.....

Bambini n. Adulti n.

Operatore che ha effettuato l'inchiesta

Firma del Medico supervisore

La sorveglianza si è conclusa in data

ELENCO CONTATTI - CASO

Cognome Nome

**Data di nascita
(o età)**

Telefono

Residenza

Tipo di contatto

Medico Curante

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....