

La meningite meningococcica

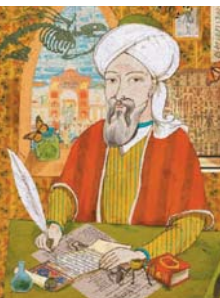
di Fulvio Zecchini

1 Che cos'è la meningite?

La meningite è una patologia infiammatoria delle meningi, le membrane che rivestono l'encefalo e il midollo osseo, e del liquido cerebro-spinale (liquor). Per la prima volta questa patologia è stata descritta nel 1020 da

Avicenna (nome arabo: Abu Ali al-Husain ibn Abdallah ibn Sina;), medico, fisico, filosofo e scienziato musulmano vissuto nell'antica Persia a cavallo tra X e XI secolo, nella sua opera *Canone della medicina*. Può avere diverse cause, ma nella maggior parte dei casi è di origine infettiva, originata da batteri, virus o altri microrganismi. Enterovirus (virus della poliomielite e altri), virus della parotite, virus dell'herpes, virus del morbillo e altri ancora possono causare meningiti virali. Fortunatamente, sono meno pericolose di quelle batteriche in quanto il loro decorso naturale è benigno.

Negli individui sani l'80% dei casi di meningite batterica è provocato da tre agenti patogeni: l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (emofilo), lo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e la *Neisseria meningitidis* (meningococco). Dove la tubercolosi è ancora diffusa, il suo agente patogeno, il *Mycobacterium tuberculosis*, è anche una temutissima causa di meningiti. Attualmente esiste un trend generale di aumento dei casi di meningite da pneumococco e di diminuzione di quelli da meningococco. La patologia da pneumococco è più frequente negli anziani, mentre il meningococco si conferma come il responsabile della maggior parte dei casi nei bambini (0-4 anni). In Italia l'incidenza della meningite meningococcica è inferiore alla media europea, i dati provvisori dell'Istituto superiore di sanità parlano di 142 casi nel 2006. Le meningiti da emofilo sono drasticamente diminuite a seguito dell'introduzione della vaccinazione nell'infanzia.

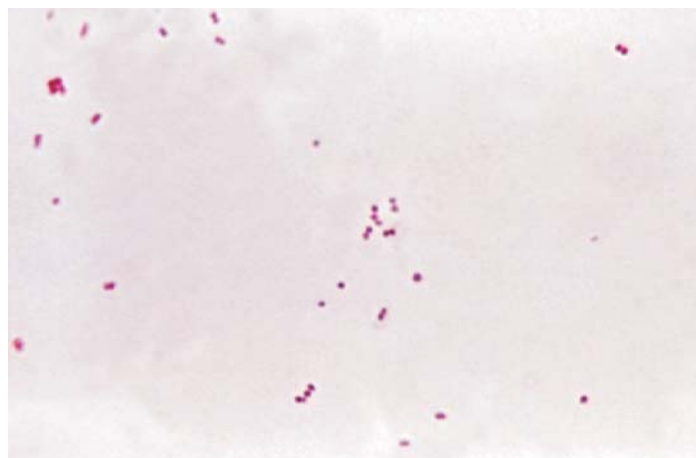


Avicenna, il medico musulmano del X-XI secolo, che per primo descrisse la meningite.

2 Come si diffonde il meningococco e dove è distribuito?

La meningite meningococcica è stata scoperta nel 1805, mentre il batterio che la causa è stato identificato nel 1887. Visto al microscopio ha la forma di un diplococco Gram-negativo immobile capsulato disposto a chicco di caffè, cioè una coppia

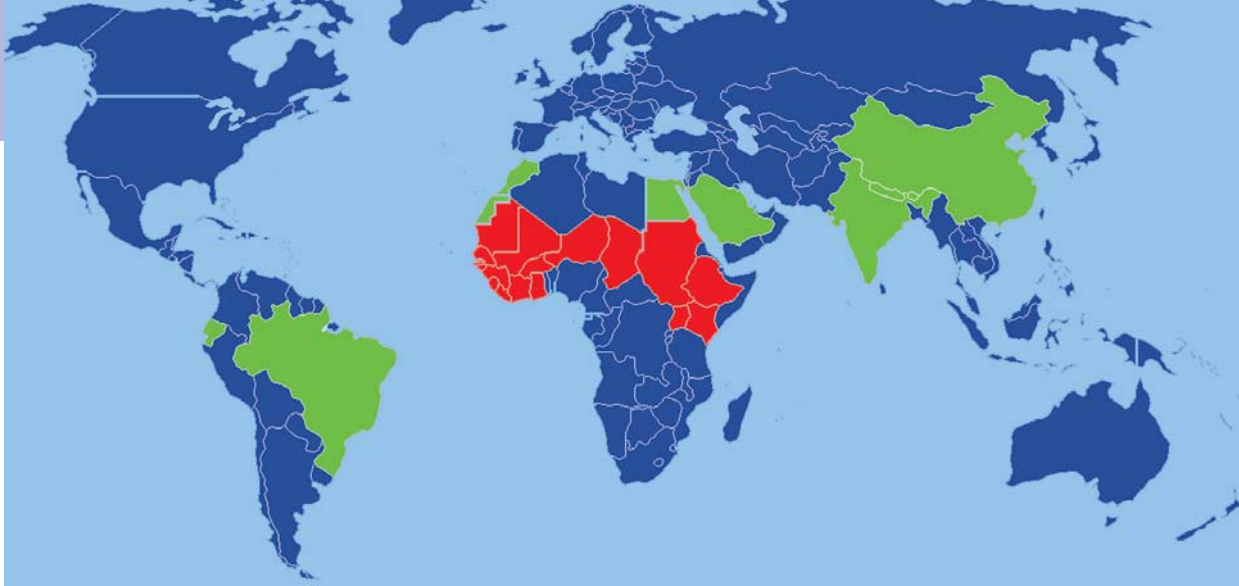
di cocci con le facce contrapposte appiattite; è comunemente coltivabile in laboratorio. Si distinguono 13 sierotipi patogeni di *Neisseria meningitidis* in base ai polisaccaridi contenuti nelle strutture esterne del batterio (capsula). I tipi A, B, C, W135 e Y sono responsabili di epidemie in diverse aree del mondo; il B e il C sono i più diffusi in Europa. Il contagio avviene solo per via aerea interumana, attraverso goccioline di saliva o muco, infatti il microrganismo non parassita altri animali e presenta una scarsa resistenza in ambiente (circa 3 ore). Secondo dati del ministero della Salu-



Neisseria meningitidis, agente eziologico della meningite meningococcica. A sinistra: il batterio visto al microscopio ottico

con colorazione di Gram (negativo), si vedono al centro diversi diplococchi a "chicco di caffè".

Areali ad alta diffusione della meningite meningococcica (in verde). In rosso la zona a più alta incidenza, nota come "meningitis belt".



te, le fasce d'età più colpite in Italia sono quelle 0-4 e 15-24 anni. La malattia si presenta con significativi episodi epidemici solo in alcune aree del mondo tra cui l'Africa subsahariana (la cosiddetta *meningitis belt*, la cintura della meningite), alcuni paesi dell'America del Sud, del Medio Oriente e dell'Asia (Cina e India incluse).

Nelle altre zone del mondo la malattia si presenta con casi sporadici, con limitati *cluster* (gruppi, piccoli focolai) epidemici: questo pare dovuto alla bassa virulenza dei ceppi batterici circolanti. Infatti, molti soggetti sani ospitano il meningococco nel naso-faringe anche qui da noi (10-15%). Secondo l'Oms, Organizzazione mondiale della sanità, la percentuale di portatori sani nel mondo si aggira attorno al 10-25 per cento. Sebbene ci siano dei fattori favorevoli (giovane età, clima freddo, immunosoppressione e patologie concomitanti delle vie aeree, fumo), ancora non si capisce in dettaglio il meccanismo che fa insorgere la malattia in un soggetto fino ad allora portatore sano.

Anche nel caso di *cluster* epidemici in comunità circoscritte (casarime, scuole), in cui tutti sono infetti, solo una minima percentuale dei soggetti sviluppa la malattia (attorno all'1%).

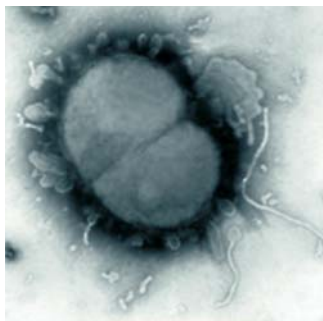
3 Come si manifesta la malattia?

Il periodo d'incubazione medio è di 4 giorni, ma può variare da due a 10 giorni.

Al suo esordio la meningite meningococcica può presentare sintomi aspecifici: febbre, spossatezza generale, nausea e vomito, diarrea, irritabilità e inappetenza. Esistono però alcuni sintomi precoci più caratteristici della malattia:

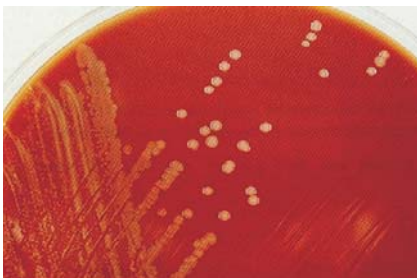
rigidità del collo (incapacità di toccare il petto col mento), intolleranza alla luce (fotofobia), forti mal di testa; possono sopraggiungere anche sonnolenza, dolori alle giunture o ai muscoli, spasmi e stato di confusione. Nei casi letali (5-15%) seguono coma e morte che sopravviene solitamente dopo 24-48 ore dalla comparsa dei primi sintomi. Il 10-20% dei soggetti che guariscono dalla malattia presentano sequele permanenti: danni cerebrali, problemi di apprendimento e/o sordità più o meno gravi.

Una forma più severa di patologia meningococcica è la "setticemia" (infezione diffusa e prolungata del sangue), questa può essere associata alla forma comune di meningite ed è caratterizzata dalla comparsa di petecchie purpuree di forma irregolare, emorragiche, con diametro fino a 15 millimetri, distribuite in massima parte sul tronco e sulla parte prossimale degli arti (porpora meningococcica). La letalità della malattia si alza al 20% (con punte del 50%).



In alto: una foto al microscopio elettronico. Si vede la tipica capsula polisaccaridica (scura) che circonda entrambi i cocci; è un fattore di patogenicità. In basso l'aspetto delle colonie del batterio coltivato su un terreno solido gelificato, detto curiosamente "agar cioccolato", in quanto contiene sangue animale come fattore di crescita; quando il terreno viene scaldato durante la preparazione il sangue assume un colore bruno (cioccolato).

Il diametro del diplococco è di 0,6-0,8 micrometri (10^{-6} m), quello delle colonie di circa 1-2 millimetri.



4 *Che cosa si deve fare in caso di sospetto d'infezione?*

Ogni caso di meningite deve essere trattato come un'emergenza medica, poiché la letalità della forma meningococcica è elevata in caso di diagnosi tardiva, mentre essa è curabile se diagnosticata in tempo. In questo senso la conoscenza è la miglior difesa, infatti il quadro sintomatico permette di sospettare della malattia, anche se con qualche difficoltà, in quanto i primi sintomi sono simili a quelli delle malattie da raffreddamento.

Un quadro clinico come quelli sopra esposti (anche in assenza della porpora) deve indurre a chiamare prontamente il medico; in caso di sospetto egli provvederà ad una cura antibiotica empirica precoce prima di ospedalizzare il paziente.

La diagnosi dovrà poi essere confermata da test clinici su campioni biologici, tra cui fondamentale è il liquor prelevato mediante puntura lombare.

La sua analisi permette - in base all'aspetto del campione e alla presenza di diversi tipi di cellule dell'immunità (linfociti e altri), dei meningococchi (non sempre isolabili), e della concentrazione delle proteine e degli zuccheri - di confermare la patologia in atto e di distinguere i diversi tipi di meningite (batterica, virale o non infettiva).

Summary

10 questions about... Meningococcal meningitis

In December 2007 the Veneto region, north-east of Italy, was the scene of a health alarm: three young people died because of an epidemic cluster of meningococcal meningitis which horribly scared the population. Panic was mostly due to the unjustified amplification of the severity of the event operated by the media. Now that the situation has cooled down, we try to clarify what really happened in Veneto, what are the real risks for population, and the opportunity for a mass vaccination campaign.

5 *Che cosa è successo in Veneto nel dicembre 2007?*

In provincia di Treviso tra il 13 e il 15 dicembre 2007 si sono verificati sette casi di giovani (15-33 anni) con meningite/setticemia da meningococco che hanno portato sfortunatamente a tre decessi; nella maggior parte di essi (sei) il responsabile è il meningococco di tipo C. Le autorità sanitarie hanno verificato che tutti i soggetti coinvolti avevano frequentato in data 8-9 dicembre 2007 sale da ballo latino-americano. Il primo contagio da portatore sano avviene durante una festa a Farra di Soligo attraverso uno scambio di bicchieri tra ragazzi. Alcuni ospiti della festa si recano nella birreria di Pederobba, poi la loro serata continua in una discoteca di Conegliano e qualcuno si porta dietro il batterio killer. Le vittime sono: un ragazzo di 15 anni di origine greca, un senegalese e un'italiana entrambi trentenni.

Dopo il focolaio trevigiano si sono verificati altri casi letali: il 5 gennaio 2008 muore un ragazzo milanese di 19 anni; il 7 gennaio, a Rieti, un bimbo di 18 mesi; il 20 gennaio, a Lucca, una bimba romena di 6 mesi.

In Veneto, altri due casi non letali sono stati identificati a Padova il 20 dicembre e a Mestre il 4 gennaio 2008. Parliamo quindi di otto casi di meningite meningococcica accertati nel dicembre 2007 sui 14 totali del Veneto notificati alle autorità sanitarie nel 2007, con un'incidenza annuale regionale di 0,3 casi ogni 100 mila abitanti. Perciò si può parlare di un limitato cluster epidemico, seppur bisogna considerare che l'incidenza della malattia si alza naturalmente in inverno. Come già accennato, il freddo favorisce la frequentazione in massa di luoghi chiusi e può favorire l'immunosoppressione e la comparsa di concomitanti patologie respiratorie. La predisposizione, inoltre, può essere incrementata da alcuni stili di vita tra cui il fumo attivo e passivo, alcune attività di gruppo come il ballo e il canto, gli sport di contatto, l'uso di alcol.

Se da un punto di vista personale non si può non provare dolore per la morte anche di un solo ragazzo, l'epidemiologo deve basarsi meramente sui numeri e sui dati epidemiologici per valutare il rischio per la popolazione, che in questo caso è basso: già malattie con due casi ogni 100mila abitanti si possono definire rare.

6 Qual è stato il ruolo dei media in merito all'episodio del Veneto?

Possiamo ritenere che nel caso del Veneto l'“epidemia” sia stata fortemente amplificata dai media e, forse, dalle case farmaceutiche che volevano cogliere l'occasione per incrementare le vendite del vaccino. È impossibile valutare se e quanti casi siano stati evitati dalla chemiopprofilassi con gli antibiotici o dalla vaccinazione antimeningococco C, la quale presenta un periodo finestra di 10-14 giorni in cui comunque non si è protetti. Pertanto non possiamo con certezza dire quale sia stata l'effettiva efficacia della campagna vaccinale. Al momento, l'analisi costi-benefici del ministero della Salute è a sfavore della vaccinazione di massa anche nelle categorie più a rischio.

L'amplificazione mediatica ha portato a fenomeni d'isteria collettiva in mancanza di una chiara, corretta e diffusa informazione scientifica: si pensi che svariati media locali hanno riportato che la malattia era di origine virale. Da un punto di vista medico esiste una differenza notevole, anche perché la forma virale è assai meno grave, ma da un punto di vista di comunicazione la parola “virus” è più evocativa di letalità rispetto a “batterio”, comparando anche nei titoli di diversi film di buon successo della serie catastrofica.

Sicuramente ci saranno altri casi come i due recenti del marzo 2008 in Veneto, ma, se il trend rimarrà costante, in realtà non aumenteranno i casi, bensì l'attenzione dei media che d'ora in poi daranno spazio a queste notizie di “morti sporadiche” che prima non venivano pubblicate. Ciò ovviamente si rifletterà nell'opinione pubblica.

7 In Italia va introdotto il vaccino di massa?

Possiamo dire di no, se intendiamo la vaccinazione preventiva di tutti i soggetti suscettibili.

Nel Piano Vaccinazioni 2005-2007 il ministero della Salute indica che la vaccinazione estensiva anti-meningococco C a tutti i soggetti entro i due anni di vita eviterebbe, qualche tempo dopo la sua introduzione, una ventina di casi all'anno.

Sebbene tale pratica si oggi prevista in Gran Bretagna, Irlanda, Spagna, Francia, Olanda, Canada e Australia, il documento del ministero indica che in Italia l'analisi costi-benefici è sfavorevole.

Tuttavia, recentemente, il 26 marzo scorso, la Conferenza Stato-Regioni ha votato per l'innalzamento del numero dei vaccini volontari e gratuiti da 9 a 12, includendo anche quello antimeningococco C, subordinando però il via libera alla verifica della copertura finanziaria.

Rimane possibile la vaccinazione volontaria a pagamento su prescrizione medica.

A sfavore dell'introduzione del vaccino a carico del Ssn, bisogna ricordare che il vaccino antimeningococco C attualmente disponibile non protegge da altri tipi di meningococco, quindi la copertura sarebbe comunque parziale.

Dai dati confermati dell'Iss, Istituto superiore di sanità, si evince che il meningococco B era dalla metà degli anni Novanta ai primi anni del Duemila il maggior responsabile di casi in Italia (vedi tabella qui sotto), la sua diffusione è stata superata da quella del tipo C solo nel 2004, ma il tipo B rimane ancora responsabile del 40% dei casi.

Incidenza del sierotipo C rapportata al totale delle meningiti da meningococco B e C

Anno	Meningococco sierogruppo C	Totale isolamenti di meningococco	Percentuale C/C+B	(Dati Iss aggiornati al gennaio 2005).
1999	27	125	21,60%	
2000	36	126	28,60%	
2001	22	88	25,00%	
2002	46	115	40,00%	
2003	67	156	42,90%	
2004	88	150	58,66%	

L'Oms indica che l'efficacia delle campagne di vaccinazione preventiva di massa non è ancora provata. Alcuni Paesi soggetti a episodi epidemici, come l'Arabia Saudita, prevedono la vaccinazione generalizzata della popolazione con il vaccino coniugato anti-meningococco C. Alcune sperimentazioni in Africa hanno evidenziato che la somministrazione di massa del vaccino non ha indotto "immunità di gregge" in percentuale sufficiente.

Questo parametro indica la protezione della popolazione; dipende in primo luogo dal numero dei soggetti vaccinati e dalla durata della copertura immunitaria, la quale non è definitivamente confermata in quanto il nuovo vaccino è stato introdotto solo nel 1999, durante una campagna vaccinale di massa in Gran Bretagna.

In paesi dove le epidemie sono frequenti, l'Oms consiglia di vaccinare tutti i distretti colpiti da una fase epidemica e quelli contigui. Se prontamente eseguita una tale pratica evita il 70% dei contagi.

Le attuali raccomandazioni internazionali indicano l'opportunità di tale vaccinazione su larga scala quando l'incidenza è superiore a 10 casi per 100.000 abitanti nell'arco di tre mesi. L'Oms consiglia la vaccinazione per i contatti dei malati; questa deve in ogni caso essere accompagnata dalla chemiopprofilassi con antibiotici (rifampicina, minociclina, spiramicina, ciprofloxacina, o ceftriaxone), in quanto il vaccino non induce immunità prima di 10-14 giorni.

Ancora, è consigliabile la vaccinazione per soggetti a rischio come i militari, gli operatori sanitari e chi si reca in paesi "a rischio".

La campagna vaccinale

del Veneto

è stata opportuna?

Nel caso specifico del cluster epidemico di meningite meningococcica in Veneto i valori d'incidenza sembrano inferiori a quelli indicati dalle linee guida per la vaccinazione di massa della comunità colpita.

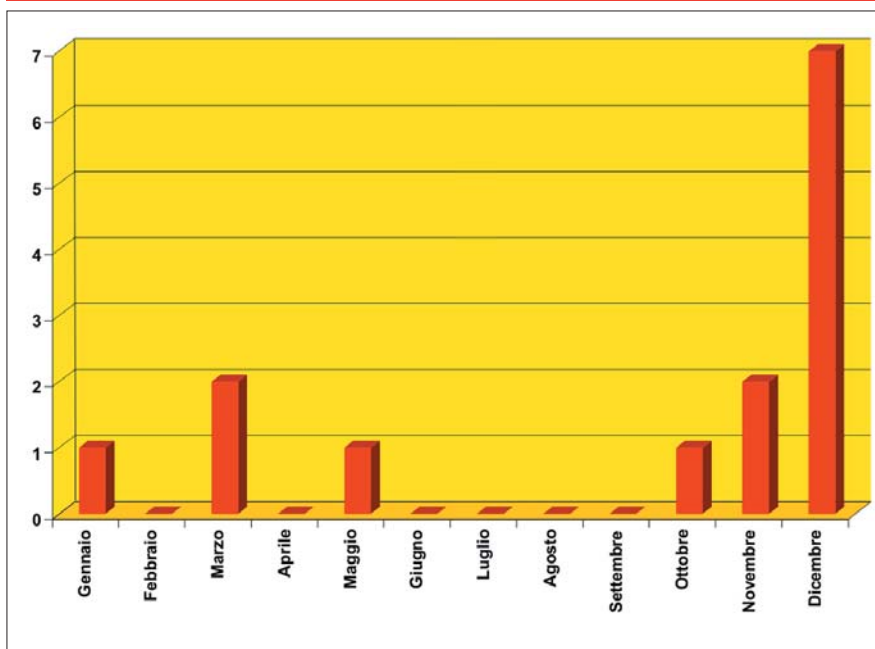
Le autorità locali hanno però adottato una strategia precauzionale concordata con i dipartimenti e la direzione per la Prevenzione, l'Istituto superiore di sanità, il ministero della Salute, il Centro europeo per il controllo delle malattie (Ecdc) e la speciale *task force* Goarn (*Global outbreak alert and response network*). Pur essendo i casi del 2007 inferiori a quelli del 2006, gli aspetti epidemiologici peculiari del cluster epidemico (numero di casi, particolare virulenza del ceppo isolato e localizzazione spaziotemporale) hanno indotto ad offrire la chemiopprofilassi antibiotica anche a coloro che hanno avuto contatti episodici con i malati. Inoltre si è proposta la somministrazione volontaria di una dose di vaccino anti-meningococco C alla sola popolazione giovanile (15-29 anni) dei comuni colpiti. A seguito dell'episodio del dicembre scorso in Veneto è stata valutata l'opportunità di allargare la campagna vaccinale ad altre aree regionali.

A seguito delle considerazioni dell'Oms e del ministero della Salute sopra esposte, non crediamo sia necessaria la vaccinazione preventiva di massa di ampie fette della popolazione in assenza di veri episodi epidemici, anche dopo i fatti recenti del Veneto. Purtroppo le risorse economiche sono limitate, dobbiamo anche considerare la spesa non indifferente per il Sistema sanitario nazionale: secondo il direttore dei servizi di igiene pubblica di Treviso il costo di una vaccinazione antimeningococco C è tra i 15 e i 20 euro.

Se consideriamo che la campagna vaccinale straordinaria dell'Azienda Ulss 9 di Treviso, cominciata a fine dicembre 2007 e terminata il 2 marzo, ha prodotto circa 32.000 nuovi vaccinati possiamo comprendere l'impegno finanziario a carico del Ssn.

Casi di meningite meningococcica in Veneto nel 2007 per mese di notifica alle autorità sanitarie (dati Iss, 2007).

L'epidemia in Veneto nel 2007



9 *Ci sono rischi nell'uso del vaccino?*

Da un punto di vista del singolo non c'è un rischio significativo nell'uso del vaccino coniugato anti-meningococco C, il quale ha ovviato ad alcuni difetti del tipo precedentemente usato. Quest'ultimo è tetravalente (anti-A, C, W135, Y), costituito da polisaccaridi dei batteri (antigeni), ed è utilizzato ora solo come profilassi per chi si deve recare in zone epidemiche. Pur avendo il vantaggio di proteggere da quattro tipi di meningococco e di essere di efficacia provata, non è utilizzabile nei bambini con meno di 2 anni e presenta una durata della protezione inferiore ai tre anni. Il vaccino più recente è invece attivo contro il solo meningococco di tipo C, ma è di tipo "coniugato", cioè gli antigeni del batterio sono legati a tossina difterica o tetanica inattivata che ha una funzione di adiuvante nell'induzione e durata dell'immunità: è sicuro ed efficace (copertura di oltre il 90% dei trattati), offre una protezione più duratura, è somministrabile a tutte le età a partire dai 2 mesi di vita. A parte rari casi di reazioni allergiche, gli effetti collaterali più comuni sono trascurabili. Diversamente, a livello sociale un rischio nella vaccinazione di massa c'è: quello di considerare la popolazione totalmente protetta e di abbassare la guardia delle istituzioni sanitarie di sorveglianza, dei medici, dei cittadini e, soprattutto, quella dei genitori nei confronti della malattia.

Conclusioni

Il problema fondamentale è quello della già citata "immunità di gregge"

Bisogna infatti raggiungere una percentuale critica di copertura della popolazione per evitare che il batterio possa circolare liberamente nei portatori sani e quindi si estingua, non potendo sopravvivere in ambiente. L'eradicazione non può essere ottenuta con un vaccino efficace contro solo uno dei cinque tipi patogeni circolanti. Inoltre ancora non possiamo valutare definitivamente la durata dell'immunità del vaccino anti-meningococco-C, introdotto sul mercato da meno di dieci anni. Le indicazioni delle case produttrici sono ottimistiche, visto che il nuovo vaccino induce anche la formazione di cellule della memoria del sistema immunitario, che, solitamente, proteggono dalle reinfezioni anche a distanza di molti anni. Altre fonti, però, dichiarano che al momento attuale non sono

10 *La vaccinazione di massa basterebbe a debellare la meningite?*

Difficile a dirsi... L'eradicazione di un patogeno, che ha come solo ospite l'uomo e non resiste a lungo in ambiente, è tecnicamente possibile. Lo è stato col vaiolo, considerato come malattia estinta nel 1979, e lo sarà forse in futuro con la poliomielite, grazie alle campagne vaccinali mondiali volute dall'Oms.

L'Oms dichiara di essere impegnata a debellare la meningite meningococcica e ad assicurare un pronto controllo dei casi sporadici attraverso il coordinamento dei servizi sanitari locali. Secondo l'Oms, però, per poter ottenere l'eradicazione della malattia è necessaria la creazione di un vaccino ulteriormente migliorato, proprio per questo l'Organizzazione stessa sostiene gli scienziati impegnati in quest'attività di ricerca. Purtroppo, come già detto, non è solo il meningococco C che causa epidemie.

Certo oggi in Italia è il più diffuso, ma il tipo B causa comunque circa 4 casi su 10 e in un'ottica di "villaggio globale" sarebbe opportuno sviluppare vaccini sicuri, efficaci e duraturi, contro tutti e cinque i tipi di meningococco che causano epidemie nel mondo. Troviamo una recente riprova di ciò in Veneto, dove è stato il meningococco B che ha infettato l'universitario ventunenne ospedalizzato a Treviso il 10 marzo scorso, il quale si era vaccinato contro il tipo C il 17 febbraio.

ancora disponibili le prove che un qualsiasi tipo di vaccino anti-meningococco disponibile dia una protezione superiore a tre anni. A questi dubbi si aggiungono le succitate dichiarazioni dell'Oms secondo la quale alcune campagne di vaccinazione di massa effettuate con questo vaccino hanno avuto efficacia discutibile. In conclusione, oggi l'unica risposta plausibile alla domanda qui sopra è «forse sarà possibile debellare la meningite meningococcica quando sarà disponibile un vaccino efficace, duraturo e polivalente, efficace contro tutti i tipi di batterio circolante».

Fulvio Zecchini
Microbiologo e virologo
Ha collaborato **Tiziana Bernello**