



**RETE REGIONALE MALATTIE INFETTIVE**  
*DCA 540/2015*  
*Coordinamento Operativo INMI Spallanzani*

# **Protocollo di gestione dei pazienti adulti affetti da sindrome neurologica acuta**

## Sommario

DEFINIZIONE.....	3
MISURE DI CONTROLLO DELLE INFEZIONI.....	4
PROCEDURE DIAGNOSTICHE PRIORITARIE.....	4
GESTIONE CLINICA INIZIALE DEL PAZIENTE E VALUTAZIONE DI PROBABILITA' DIAGNOSTICA.....	5
STRUMENTI OPERATIVI.....	7
CONCLUSIONE DELLA VALUTAZIONE.....	11
BIBLIOGRAFIA .....	12
ALLEGATO 1.....	14

## Definizione

Paziente con febbre associata a sintomi e segni neurologici ad insorgenza acuta (cefalea, alterazione stato di coscienza e/o disorientamento spazio temporale e/o segni di irritazione meningea e/o segni focali). Sindromi neurologiche acute come meningiti o encefaliti di sospetta eziologia virale, batterica, fungina o parassitaria.

**Meningite:** processo infiammatorio delle leptomeningi (aracnoide e pia madre) di eziologia prevalentemente infettiva, ma anche chimica e neoplastica *Eziologie infettive principali:*

liquor torbido: *Str. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae, Str. gruppo B, Bacilli Gram negativi, Stafilococchi, Listeria monocytogenes, Mucor, Candida, Aspergillo, Protozoi (amebe);*

liquor limpido: *Enterovirus, Parotite, Arbovirus, Influenza, Morbillo, HIV, M. tuberculosis, Leptospira, Brucella, Sifilide, Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma, Criptococco, Protozoi (Tripanosoma africano), Elminti (Ascaridi).*

**Encefalite (nevrasite):** forme morbose caratterizzate da prevalente interessamento dell'encefalo e del midollo spinale

*Definizione International encephalitis consortium*

Criterio maggiore (richiesto): alterazione dello stato mentale (definito come ridotto o alterato livello di coscienza o letargia o cambio della personalità), che dura da  $\geq 24$  ore Criteri minori (2 per encefalite possibile;  $\geq 3$  per probabile o encefalite confermata):

1. Febbre documentata  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  entro 72 ore prima o dopo la presentazione
2. Crisi epilettica generalizzata o parziale non pienamente attribuibile a malattia epilettica preesistente
3. nuova insorgenza di segni neurologici focali
4. conta cellule nel liquor  $\geq 5/\text{mm}^3$
5. alterazione del parenchima cerebrale all'esame di neuroimmagine suggestiva di encefalite che sia nuova rispetto a precedenti indagini e di insorgenza acuta.
6. alterazione all'EEG che sia compatibile con encefalite e non attribuibile ad altre cause

### **ED**

esclusione di encefalopatia causata da trauma, disturbi metabolici, tumori, abuso alcolico, sepsi ed altre cause non infettive

*Eziologia:* Herpes simplex-1, Enterovirus, VZV, *M. tuberculosis*, Listeria, Arbovirus, West Nile, Lyme, HSV-2, HIV, Mycoplasma, Parotite, Morbillo, Dengue, HHV-6, Rabbia, Leptospira, Influenza, Adenovirus

**Ascesso cerebrale:** infezione focale del parenchima cerebrale; inizia come area di cerebrita e presenta una raccolta purulenta circondata da una parete vascolarizzata

*Eziologia:* Streptococchi (60-70%), Bacteroides, Enterobacteriaceae, *S. aureus*, Nocardia, Listeria, Toxoplasma; post-chirurgico: *S. aureus*, Enterobacteriaceae

**Empiema cerebrale:** infezione del sistema nervoso centrale extra-assiale, senza ascesso cerebrale; nella maggior parte dei casi rappresenta una complicanza della sinusite o otite media.

**Triade classica** degli ascessi ed empiemi cerebrali: febbre, cefalea, deficit neurologici focali presente nel 20% dei casi; nell'empiema subdurale spesso presente meningismo

**Sono esclusi:** patologia cronica riacutizzata, altre patologie non prioritariamente infettive (infezione di shunt ventricolo-peritoneali, etc.), idrocefalo da derivare, ascessi >3 cm, ictus, emorragia cerebrale. Esclusi i pazienti affetti da complicanze che richiedano trattamento chirurgico urgente o le radicole polinevriti acute post infettive e non come la Sindrome di Guillain-Barré o le sue varianti [S. di Miller-Fisher, encefalite del tronco di Bickerstaff (BBE), neuropatia motoria assonale acuta, etc.].

## Misure di controllo delle infezioni

1. Meningite meningococcica o batterica ad eziologia non identificata: isolamento droplet fino a 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica.
2. Meningite pneumococcica o da altro batterio identificato diverso da meningococco: misure standard.
3. Meningite tubercolare: isolamento respiratorio fino ad esclusione della presenza del micobatterio nelle vie respiratorie.
4. Meningite o encefalite virale ad eziologia non identificata: isolamento droplet per almeno 24 ore, se escluse altre cause che, per l'agente eziologico, richiedono isolamento più prolungato (es: morbillo, varicella, influenza).
5. Meningite o encefalite ad eziologia identificata: secondo le misure consigliate per l'agente eziologico (parotite: isolamento droplet, morbillo: isolamento respiratorio, influenza: isolamento droplet, varicella: isolamento respiratorio, etc.).
6. Ascesso o empiema cerebrale: non necessita di isolamento.

Se lesioni cutanee (per esempio da Virus Varicella Zoster) valutare anche l'isolamento da contatto.

## Procedure diagnostiche prioritarie

### Presso il PS/DEA

- Eseguire subito almeno 2 emoculture per germi comuni aerobi (a distanza di 30 minuti).
- Pannello comune degli esami da eseguire: emocromo con formula, urea, creatinina, natriemia, potassiemia, calcemia, magnesemia, LDH, bilirubina totale e diretta, AST/ALT, proteina C reattiva, INR, Dimer test, EGA arteriosa, Beta-HCG (in donne in età fertile), esame urine.
- Esame neuroradiologico: RMN encefalo e tronco con mdc in prima scelta, se non controindicazioni. TC cranio se eseguibile con più rapidità, con lo scopo di eseguire rachicentesi.

- Esame fundus oculi (se ipertensione endocranica, in loco).
- Rachicentesi: esame chimico (glicorrachia con glicemia contestuale, proteinorrachia, conta cellule e valutazione tipologia delle cellule, dosaggio cloruri), esami microbiologici su liquor: ricerca diretta antigeni batterici, esame diretto colorazione di Gram, esame colturale germi comuni (in loco, inviare in urgenza presso INMI se non eseguibili).
- Consulenza neurologica (se disponibile).
- RX torace.
- Consulenza rianimatore.
- Eventuale ecografia addome.
- EEG se encefalite, convulsioni o lesione focale cerebrale.

### **Consulenze**

Se accesso o empiema cerebrale: consulenza neurochirurgica urgente per valutare il drenaggio; valutazione multidisciplinare infettivologo, neurologo, neuroradiologo, neurochirurgo.

Esami presso INMI, (se non eseguibili in loco):

Inviare (con il paziente al momento del trasferimento) 1-2 provette sterili con 2 ml di liquor e, se possibile, 1 provetta di siero, per eseguire:

- PCR per batteri (eventuale) e/o virus, M tuberculosis.
- Fissazione del complemento su liquor per virus, sierologia per lue su liquor, sierologia per flavivirus su liquor, antigene criptococcico, eventuale esame citologico; rabbia (se epidemiologia).
- PCR su liquor per enterovirus, HSV-1, HSV-2, VZV, PCR per flavivirus (West Nile, Toscana, Cipro, Dengue se epidemiologia, etc.).
- PCR per HSV-1 su liquor (specificità 100%, sensibilità 75-98%).
- Test rapido per HIV su siero (in loco o presso INMI).
- Ag criptococcico su siero (se clinicamente ed epidemiologicamente indicato) (in urgenza, solo in pazienti HIV-positivi) (in loco o presso INMI).

### **Gestione clinica iniziale del paziente e valutazione di probabilità diagnostica**

Vanno escluse prioritariamente quelle patologie neurologiche non di competenza prevalentemente infettiva: complicanze che richiedano intervento chirurgico urgente come la presenza di ascessi cerebrali (>3cm), idrocefalo che necessita di derivazione, infezioni del SNC secondarie a traumi penetranti, polinevriti acute post infettive (esclusa la sindrome di Guillain Barré); condizioni cliniche in cui non è preminente l'aspetto infettivo/contagioso.

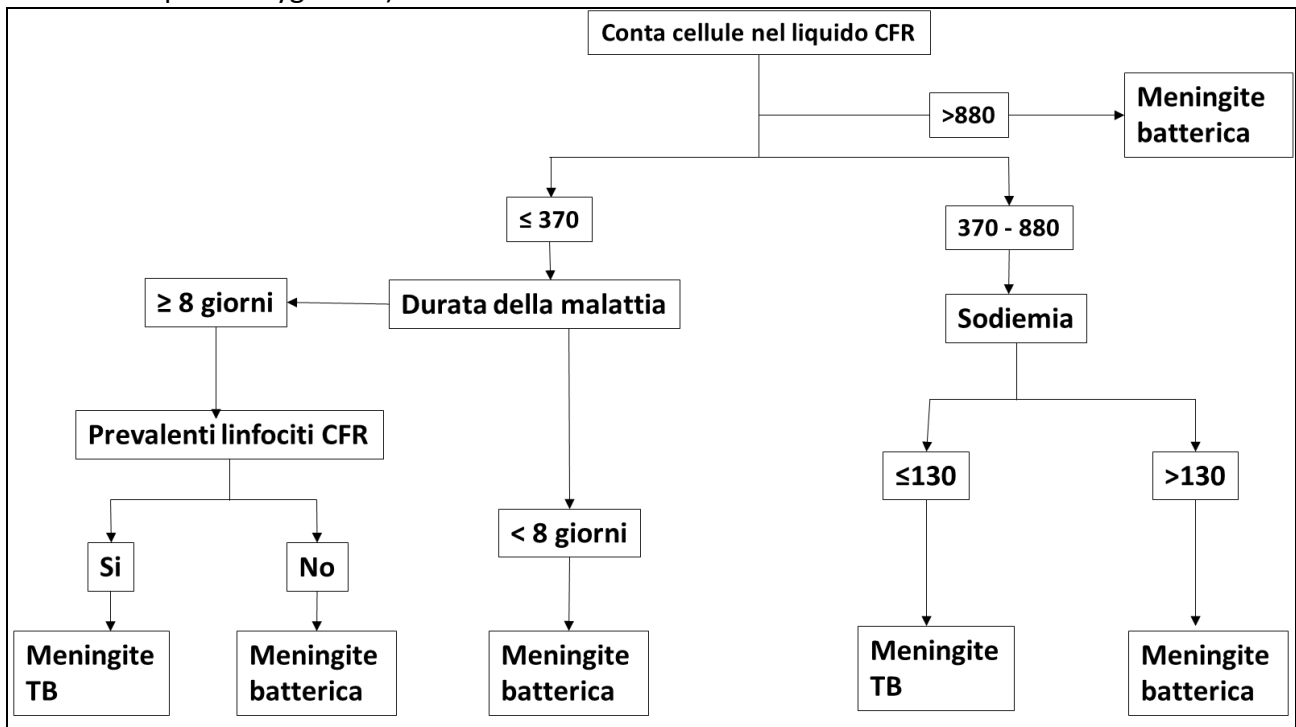
In tutti i pazienti con sospetta meningite vanno eseguite le procedure diagnostiche prioritarie, allo scopo di classificare i pazienti in base alla probabilità diagnostica.

Scenari:

In base ai dati del liquor e alla data di insorgenza della sintomatologia, i pazienti possono essere classificati utilizzando la metodologia del CART (*Classification and regression trees*. L. Breiman, Chapman & Hall/CRC, 1984) ipotizzando i seguenti scenari:

- CSF: cellule > 880; < 880 e > 370; < 370.
- Sintomatologia neurologica insorta da > 8 gg e < 8 gg.

Tale metodologia è stata validata in diversi studi con ottima sensibilità (87-88%) e specificità (9596%) (Dendane T et al. Intern J Infect Dis 2013; Thwaites GE et al.: Lancet 2002; Török ME et al.: Am J Trop Med Hyg. 2007).



#### Scenari e probabilità diagnostiche

Cellule > 880	Meningite batterica
Cellule 370-880; Na <sup>+</sup> > 130	Meningite batterica
Cellule 370-880; Na <sup>+</sup> < 130	Meningite TB
Cellule < 370; sintomatologia < 8gg	Meningite batterica
Cellule < 370 (senza linfocitosi), sintomatologia > 8gg	Meningite batterica
Cellule < 370 (linfocitosi), sintomatologia > 8gg	Meningite TB

#### Probabilità diagnostica e Pattern liquorali

	Normale	Meningoencefalite virale	Meningite batterica	Meningite tubercolare	Meningite da funghi
Pressione di apertura	<25 cm H2O	Normale-alta	Alta	Alta	Molto alta
Conta cellule (mm <sup>3</sup> )	<5	5-1000	100-50000	5-500	5-1000
Tipologia cellule	Linfo/mono, non neutrofili o GR	Prevalenza di linfociti (neutrofili se precoce)	Prevalenza neutrofili	Prevalenza linfociti	Prevalenza linfociti
Glucosio (CSF: plasma) (mmol/L)	>0,5	Normale	Basso (<0,40)	Molto basso (<0,3)	Normale-basso
Proteine (g/l)	<0,5	0,5-1,0	>1,0	1,0-5,0	0,2-5,0

(Britton NP, et al. Internal Medicine Journal 2015;45:563-576 )

L'Australasian College of Emergency Medicine (ACEM) raccomanda che l'antibiotico può essere ritardato se la PL verrà eseguita entro 20 minuti dalla presentazione.

Iniziare subito l'antibiotico se: l'esame di neuroimaging viene eseguito con ritardo, non è possibile eseguire la PL (controindicazioni).

Meningite: effettuare rachicentesi entro 30 minuti dall'inizio della terapia antibiotica empirica; se deficit neurologici focali: terapia empirica, TC cranio e quindi rachicentesi.

## Strumenti operativi

Al fine di valutare l'indicazione del paziente all'ingresso nella rete di Malattie Infettive e la sua appropriata collocazione per gravità e contagiosità vengono utilizzati i seguenti strumenti:

- 1. Classificazione con Score di gravità della Sindrome Neurologica per allocazione del paziente per intensità di cura.** Una valutazione più completa è fornita dal Medical Early Warning Score (MEWS) strumento appropriato che tende ad uniformare la decisione clinica sulla corretta destinazione del paziente con sintomatologia prevalente a carico dell'apparato neurologico. La scheda del MEWS sarà compilata in ogni sua parte ed inviata, quale parte integrante della richiesta di teleconsulto, da parte del medico del PS/DEA al medico INMI.

### Scheda valutazione paziente (MEWS modificato)

Data |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Ora |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Paziente .....

Data nascita |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Età |\_\_|\_\_|\_\_| Sesso: M F

### DATI DEL PAZIENTE

- Malattie croniche:
  - respiratorie ed in particolare asma in trattamento       cardiache     renali     epatiche tumori
  - diabete mellito     abuso cronico di alcool       malnutrizione
  - malattie cerebrovascolari     splenectomia       ospedalizzazione nell'ultimo anno
  - infezione da HIV     immunodepressione
- età > 65
- isolamento sociale (vive solo, e/o senza fissa dimora)
- donna in gravidanza
- obesità (BMI > 30)
- performance status > 2

Performance Status (legenda)
<input type="checkbox"/> attività normale senza restrizioni = 1
<input type="checkbox"/> limitate le attività intense, può svolgere quelle lievi = 2
<input type="checkbox"/> attività limitata, ma autosufficiente = 3
<input type="checkbox"/> attività limitata, limitata autosufficienza = 4
<input type="checkbox"/> confinato a letto/sedia, non autosufficiente = 5

DATI FISIOLGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)							
Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria atti/min		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Frequenza cardiaca bpm		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130

Pressione sistolica mmHg	< 70	71-80	81-100	101-199		$\geq 200$	
Temperatura (°C)		$\leq 35$ °C		35.1-38.4		$\geq 38.4$ °C	
Sintomi neurologici				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde (GCS < 9)

PUNTEGGIO TOTALE |\_\_|\_\_| legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile,  $\geq 5$  critico

Saturazione O<sub>2</sub> \_\_\_\_ Fi O<sub>2</sub> \_\_\_\_ % Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ GCS \_\_\_\_ convulsioni SI NO

Segni meningei: \_\_\_\_\_

Paresi: \_\_\_\_\_

È raccomandata la consulenza del rianimatore/intensivista è in presenza di almeno uno delle seguenti condizioni:

- Frequenza respiratoria < 8 opp. > 30/min.
  - Saturazione O<sub>2</sub> oppure pulsossimetria < 89%.
  - Frequenza cardiaca < 40 o > 130/min.
  - Pressione sistolica < 90 mmHg.
  - Temperatura corporea < 35 °C.
  - Ipossemia definita da: PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> (con FiO<sub>2</sub> certa)  $\leq 230$  (rapporto non condizionato dall'età) oppure PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg con 3 L/min O<sub>2</sub> o una FiO<sub>2</sub> > 0,4.
  - Ipercapnia in peggioramento o associata ad una acidemia (pH < 7,30).
  - pH < 7,30.
  - Alterazione dello stato di coscienza definita (GCS < 11);
  - Crisi convulsive.
  - In presenza di segni di insufficienza d'organo che complichino la meningite:
- sviluppo di una oliguria con diuresi < 30 mL/ora;
  - rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250;
  - coagulazione intravascolare disseminata.

La scheda MEWS di valutazione del paziente inviata dal medico di DEA/PS sarà verificata ed eventualmente modificata dal medico di teleconsulto attraverso un'intervista strutturata al medico del DEA/PS che si allega a continuazione.



2. **Anamnesi strutturata/Checklist** per la valutazione delle sindromi neurologiche febbrili nell'adulto tramite procedure di telemedicina.

Età: |\_|\_| AA; Sesso M F; Tipo di occupazione: .....

Provenienza geografica: ..... Data di arrivo in Italia |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Tossicodipendente SI NO

Etilismo cronico SI NO

Fumatore SI NO

Patologie alte vie respiratorie (otite, sinusite..) SI NO

Recente ingresso in comunità SI NO

Partecipazione a eventi di massa SI NO

Viaggio in Africa subsahariana SI NO

Esposizione a paziente TB SI NO

Provenienza da paese a elevata endemia TB SI NO

Recente esantema SI NO

Recente zoster SI NO

Esposizione ad animali (cani, gatti, pipistrelli, roditori, mosche, zanzare, topi): SI NO

Altri comportamenti a rischio .....

respiratorie ed in particolare asma in trattamento  cardiache  renali  epatiche

tumori  diabete mellito  malnutrizione  malattie cerebrovascolari

splenectomia  ospedalizzazione nell'ultimo anno  infezione da HIV

immunodepressione  obesità (BMI > 30)  Psichiatriche

Altre malattie .....

Donna in gravidanza SI NO Allergie a farmaci SI NO

se si indicare quali: .....

Febbre: SI NO ; Se si : da ≤8 gg |\_| da > 8 gg |\_|

Sintomatologia neurologica

Cefalea SI NO se si durata |\_|\_| gg

Nausea SI NO se si durata |\_|\_| gg

Vomito SI NO se si durata |\_|\_| gg

Fotofobia SI NO se si durata |\_|\_| gg

Rachialgia SI NO se si durata |\_|\_| gg

Agitazione SI NO se si durata |\_|\_| gg

Confusione SI NO se si durata |\_|\_| gg

Disartria SI NO se si durata |\_|\_| gg

Disfagia SI NO se si durata |\_|\_| gg

Altra sintomatologia

Tosse SI NO se si durata |\_|\_| gg ; Congestione nasale/rinite SI NO se si durata |\_|\_| gg ; Otagia SI NO se si durata |\_|\_| gg ; Faringodinia SI NO se si durata |\_|\_| gg ; Dispnea SI NO se si durata |\_|\_| gg ; Rx con presenza di infiltrati SI NO se si data |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| ; Sudorazione SI NO se si durata |\_|\_| gg ; Calo ponderale SI NO se si durata |\_|\_| gg specificare se ≥10 % SI NO ; Rash SI NO se si durata |\_|\_| gg ;

FC : >140 <50/min	SI	NO;
FR: >28 <8 atti resp./min	SI	NO;
PAD: <40 >130 mmHg	SI	NO ;
T°: < 34.7 >39.2 °C.	SI	NO;
GCS: ≤11	SI	NO;
SpO <sub>2</sub> in aria ambiente > 95% (adulto senza co-morbilità):	SI	NO
SpO <sub>2</sub> in aria ambiente <92% > 89% (nel BPCO) :	SI	NO
Documentata ostruzione vie aeree superiori con o senza stridore	SI	NO

## **Conclusione della valutazione**

In base alla valutazione della sindrome clinica, dei dati epidemiologici e di laboratorio disponibili il medico INMI formulerà per iscritto il suo parere riguardo la destinazione del paziente nell'ambito della rete di MI. In particolare il medico INMI dovrà pronunciarsi e consigliare una fra le seguenti tipologie di ricovero:

- a)** degenza ordinaria non in malattie infettive
- b)** degenza ordinaria in malattie infettive senza necessità di isolamento
- c)** degenza ordinaria in malattie infettive con necessità di isolamento
- d)** degenza in area critica senza necessità di isolamento
- e)** degenza in area critica con necessità di isolamento

## Bibliografia

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1114-28.
2. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, et al. on behalf of the Australasian Society of Infectious Diseases (ASID), Australasian College of Emergency Medicine (ACEM), Australian and New Zealand Association of Neurologists (ANZAN) and the Public Health Association of Australia (PHAA). Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Internal Medicine Journal* 2015;45:563-576
3. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL *et al.* The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303–27.
4. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 82:806-13
5. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:62-67
6. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, Peto TE, Lalloo DG, Zijlstra EE. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
7. [Nguyen TH](#), [Tran TH](#), [Thwaites G](#), [Ly VC](#), [Dinh XS](#), [Ho Dang TN](#), [Dang QT](#), [Nguyen DP](#), [Nguyen HP](#), [To SD](#), [Nguyen V](#), [Nguyen MD](#), [Campbell J](#), [Schultsz C](#), [Parry C](#), [Torok ME](#), [White N](#), [Nguyen TC](#), [Tran TH](#), [Stepniewska K](#), [Farrar JJ](#). Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*.2007;357:2431-40.
8. Ramos-Estebanez, Lizarraga KJ, Merenda A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antiviral Therapy* 2014; 19:133-139
9. Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, Gothefors L, Naredi S, Koskinen LO. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;38:384-90

10. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis* 2015;60:1162-9.
11. Tunkel AR1, 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.
12. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467-92
13. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Parry CM, Farrar JJ. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360:1287-92.
14. Dendane T, Madani N, Zekraoui A, Belayachi J, Abidi K, Zeggwagh AA, Abouqal R. A simple diagnostic aid for tuberculous meningitis in adults in Morocco by use of clinical and laboratory features. *Int J Infect Dis* 2013;17):e461-5
15. Török ME, Nghia HD, Chau TT, Mai NT, Thwaites GE, Stepniewska K, Farrar JJ. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77 : 555-9.

### Flow chart per la gestione clinica di un paziente con sospetta meningoencefalite

