

Meningite Cerebrospinale Epidemica

MENINGITI BATTERICHE

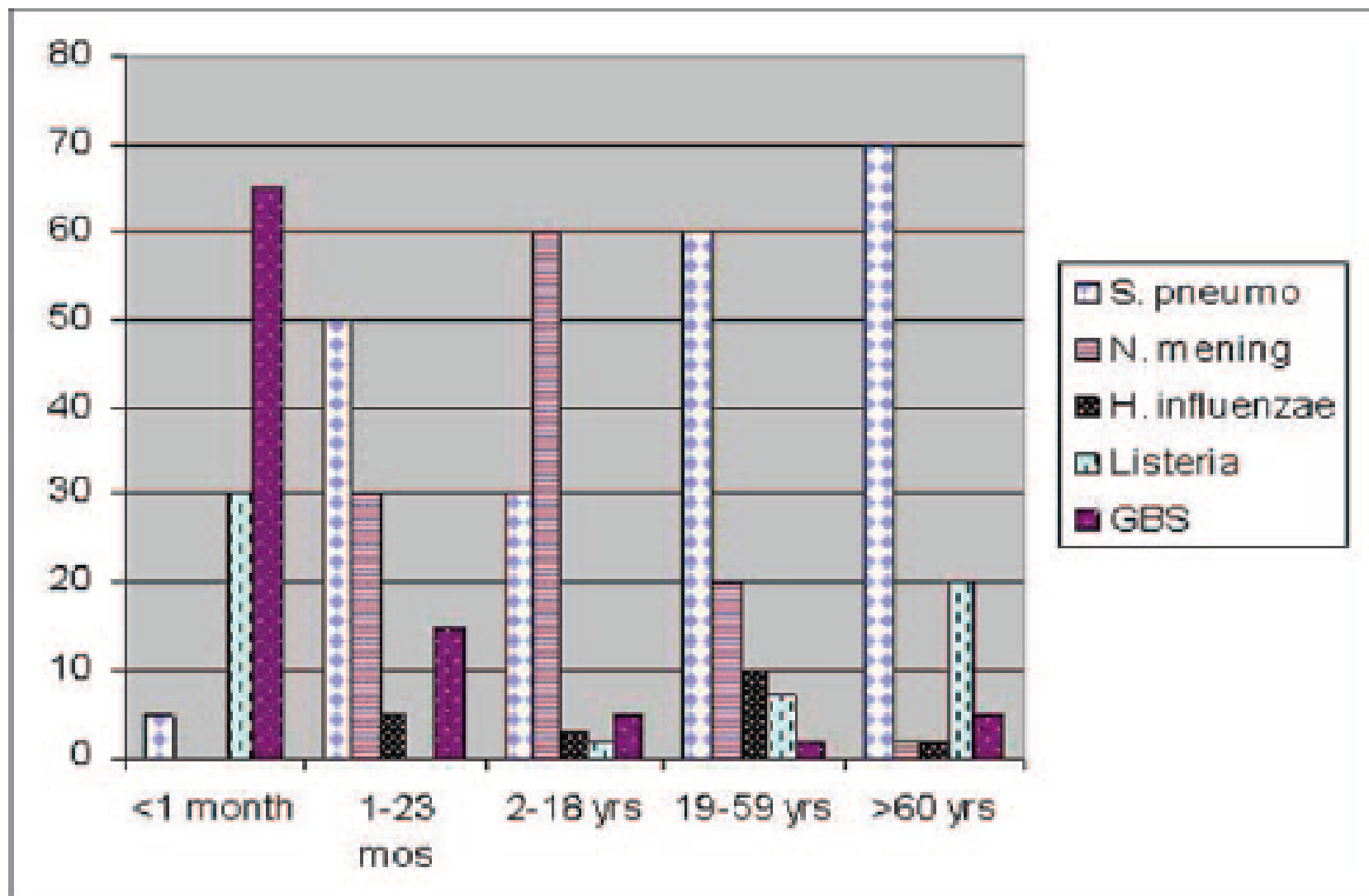
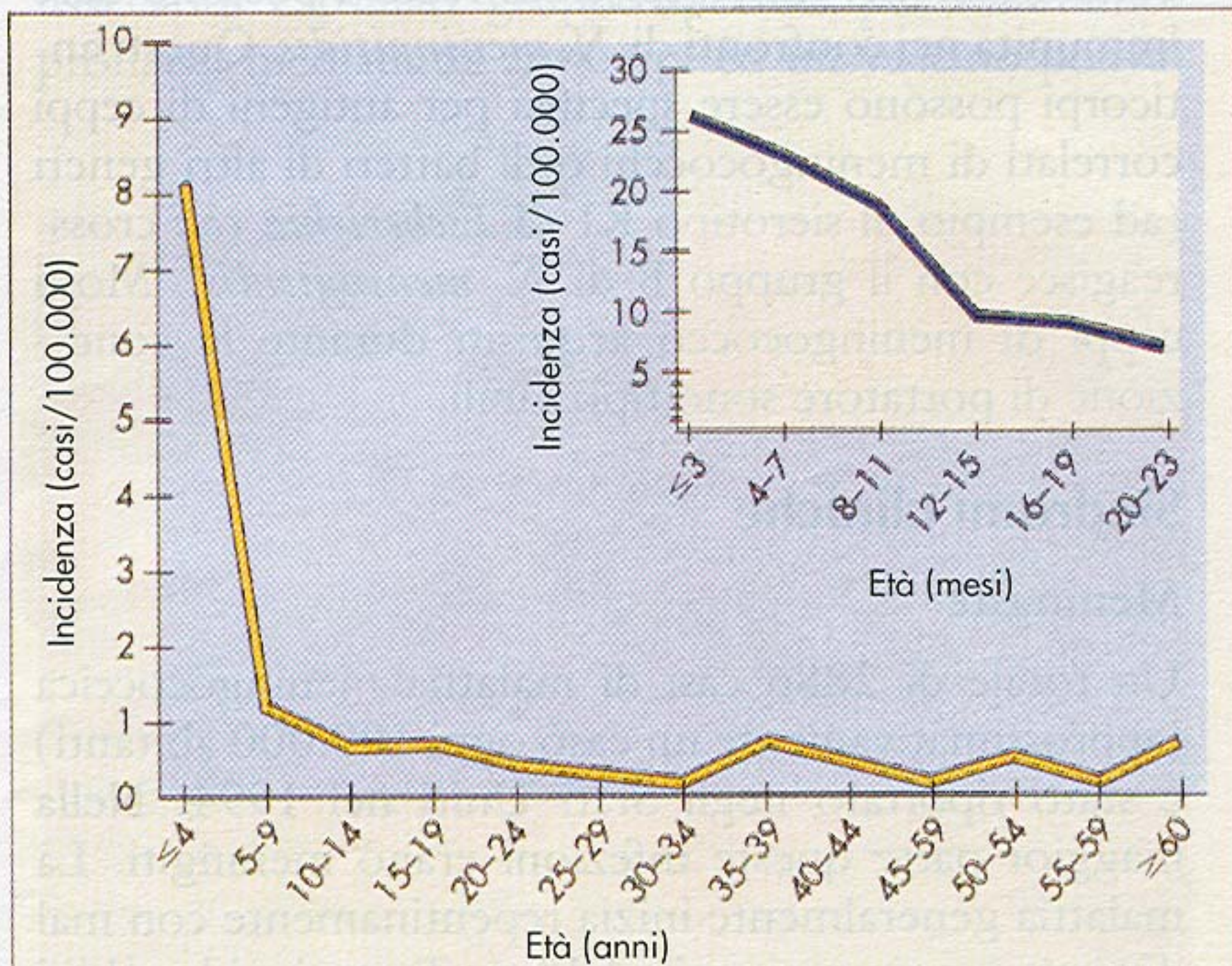
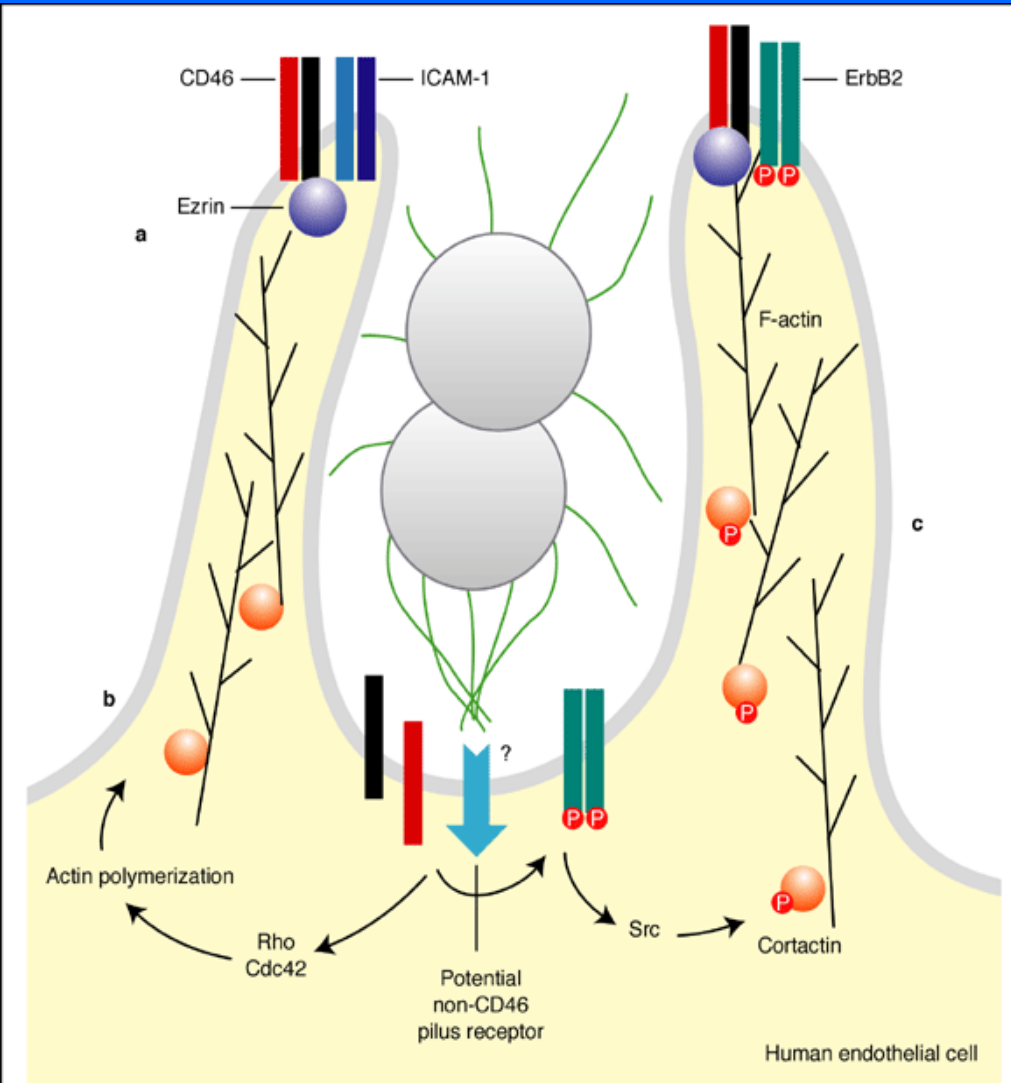


Figure 1. Pathogenic agents of bacterial meningitis in the United States by age group, 1995. Figure derived from Centers for Disease Control and Prevention data. GBS=group B *Streptococcus*, N. mening=*Neisseria meningitidis*, S. pneumo=*Streptococcus pneumoniae*

MENINGITI da *N. meningitidis*



Neisseria meningitidis



Schematic representation of the signalling pathways activated by *Neisseria meningitidis* during cell entry

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2004 Cambridge University Press

EZIOLOGIA

Neisseria meningitidis, batterio gram-negativo immobile asporigeno;

Crescita a chicco di caffè (diplococchi).

PATOGENO INTRACELLULARE FACOLTATIVO, nel corso d'infezione invade le cellule ciliate mucose.

La persistenza intracellulare è correlata alla presenza di una CAPSULA.

In base agli antigeni polisaccaridici della capsula si distinguono 13 sierogruppi dei quali i più diffusi e virulenti sono i gruppi A, B e C.

Sierogruppi Y e W135 > nei soggetti portatori sani.

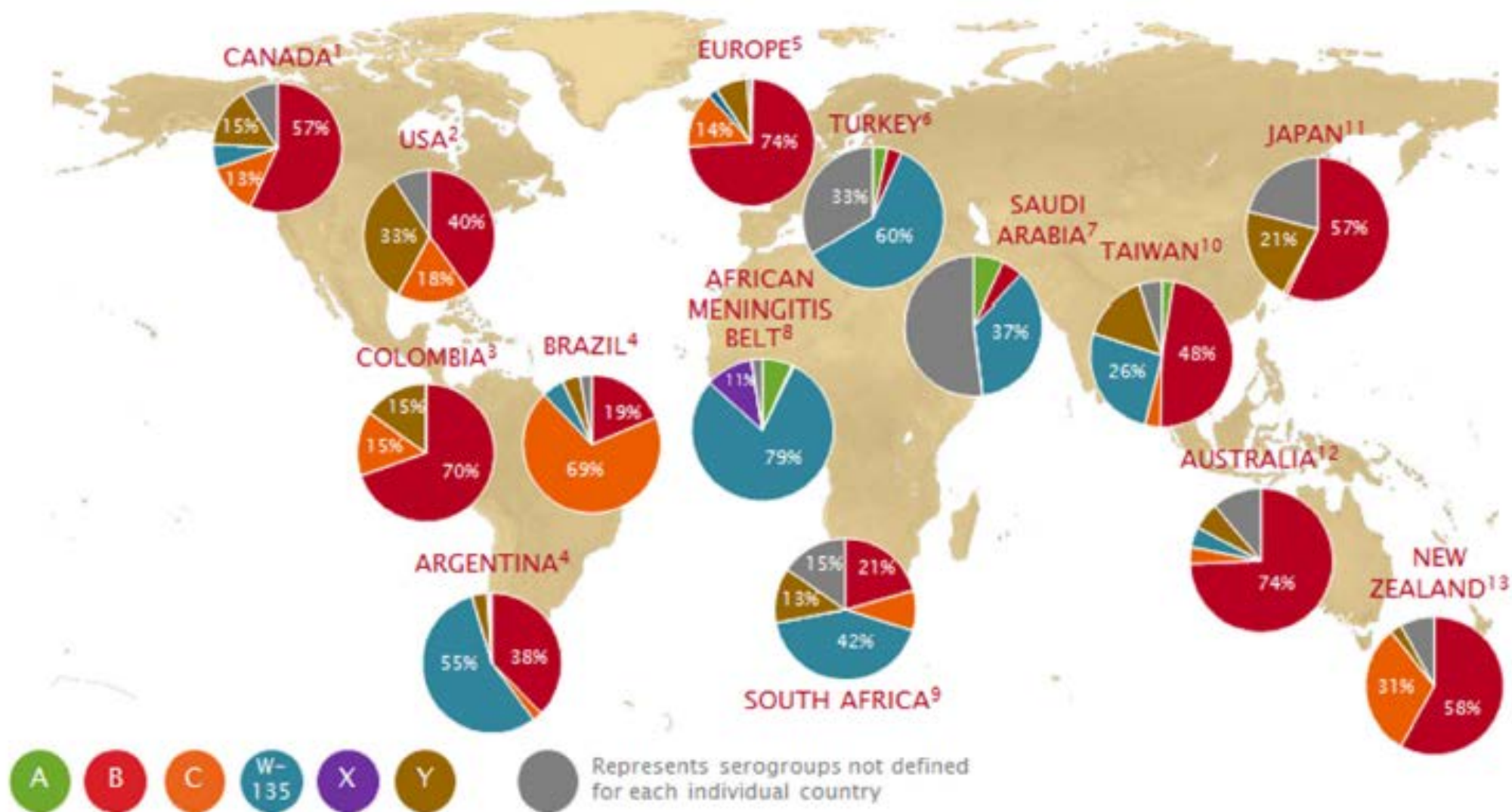
Sierogruppi A e C: epidemie in Africa Sub-Sahariana e Brasile.

Sierogruppo B: episodi sporadici in Europa; epidemie in Nuova Zelanda.

Sierogruppo C: diffuso in Europa.

Epidemiologia globale meningite meningococcica

E. Oviedo-Orta et al / Vaccine 33 (2015) 3628–3635



Incidenza IMD (casi/100.000 ab) Italia 2008-2013

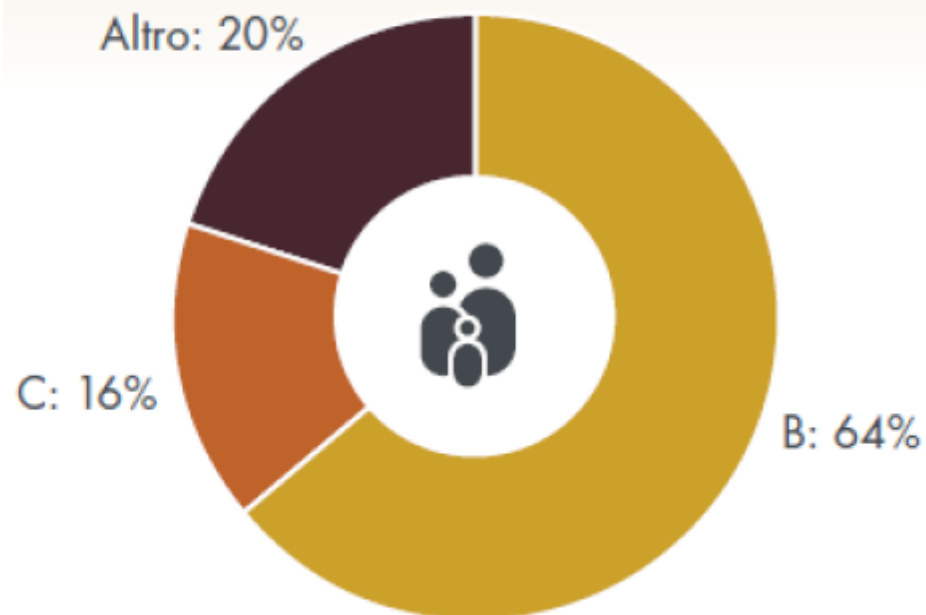
	B		C		Y		Other^a		UNK		Total	
Age group	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
<1	58	2.09	12	0.43	2	0.07	2	0.07	21	0.76	95	3.42
1-4	81	0.71	28	0.25	4	0.04	3	0.03	24	0.21	140	1.24
5-14	63	0.22	17	0.06	21	0.07	3	0.01	32	0.11	136	0.48
15-24	64	0.21	34	0.11	9	0.03	3	0.01	32	0.11	142	0.47
>25	93	0.04	71	0.03	26	0.01	15	0.01	76	0.03	281	0.12
Total	359	0.12	162	0.05	62	0.02	26	0.01	185	0.06	794	0.26

Neri et al. (2015). PLoS ONE 10: e0139376

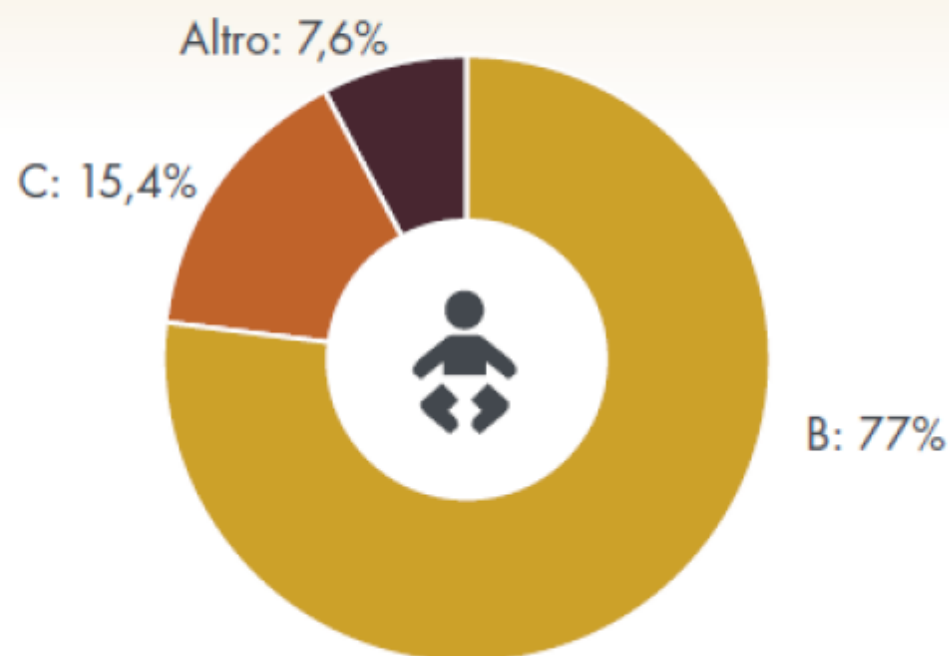
Meningite meningococcica in Italia

La distribuzione dei sierogruppi meningococcici in Italia nel 2011

Tra la popolazione generale



Tra i lattanti minori di un anno di età



EPIDEMIOLOGIA

- Serbatoio Uomo
(30% dei soggetti sono portatori sani)
- Trasmissione Contatto diretto, goccioline nasali, faringe e lacrime e da persone infette o portatrici
- Contagio Presenza del meningococco nelle secrezioni, dal periodo di incubazione (3-4 giorni) alla guarigione

PATOGENESI

Colonizzazione del rino-faringe.

Raramente sinusiti od otiti.

Invasione della
barriera EMATO-LIQUORALE (plessi corioidei),
EMATO-ENCEFALICA (capillari del nevrasse),
LIQUOR-ENCEFALICA (glia superficiale ed endotelio).

Diagnosi e Terapia

Diagnosi

Indagine batteriologica del liquor cefalo-rachidiano prelevato con puntura lombare

Diagnosi differenziale con meningiti virali o batteriche (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*)

Terapia

Penicilline, cefalosporine di terza generazione, cotrimossazolo, Cloramfenicolo, rifampicina

Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica

MENINGITE MENINGOCOCCICA ICD-9 036.0 Classe di notifica II

Periodo di incubazione	Periodo di contagiosità	Provvedimenti nei confronti del malato	Provvedimenti nei confronti di conviventi e di contatti
Da 2 a 10 giorni, in media 3-4 giorni.	Fintanto che <i>N.meningitidis</i> è presente nelle secrezioni nasali e faringee. Il trattamento antimicrobico, con farmaci nei confronti dei quali è conservata la sensibilità di <i>N.meningitidis</i> e che raggiungano adeguate concentrazioni nelle secrezioni faringee, determina la scomparsa dell'agente patogeno dal naso-faringe entro 24 ore.	<u>Isolamento respiratorio</u> per 24 ore dall'inizio della chemio-antibioticoterapia. <u>Disinfezione continua</u> degli escreti nasofaringei e degli oggetti da essi contaminati. Non è richiesta la <u>disinfezione terminale</u> ma soltanto una accurata pulizia della stanza di degenza e degli altri ambienti in cui il paziente ha soggiornato.	<u>Sorveglianza sanitaria di conviventi e contatti stretti</u> per 10 giorni, con inizio immediato di appropriata terapia al primo segno sospetto di malattia, in particolare modo iperpiressia. Nei <u>conviventi</u> e nei <u>contatti stretti</u> di casi di meningite meningococcica chemio-antibiotico profilassi.

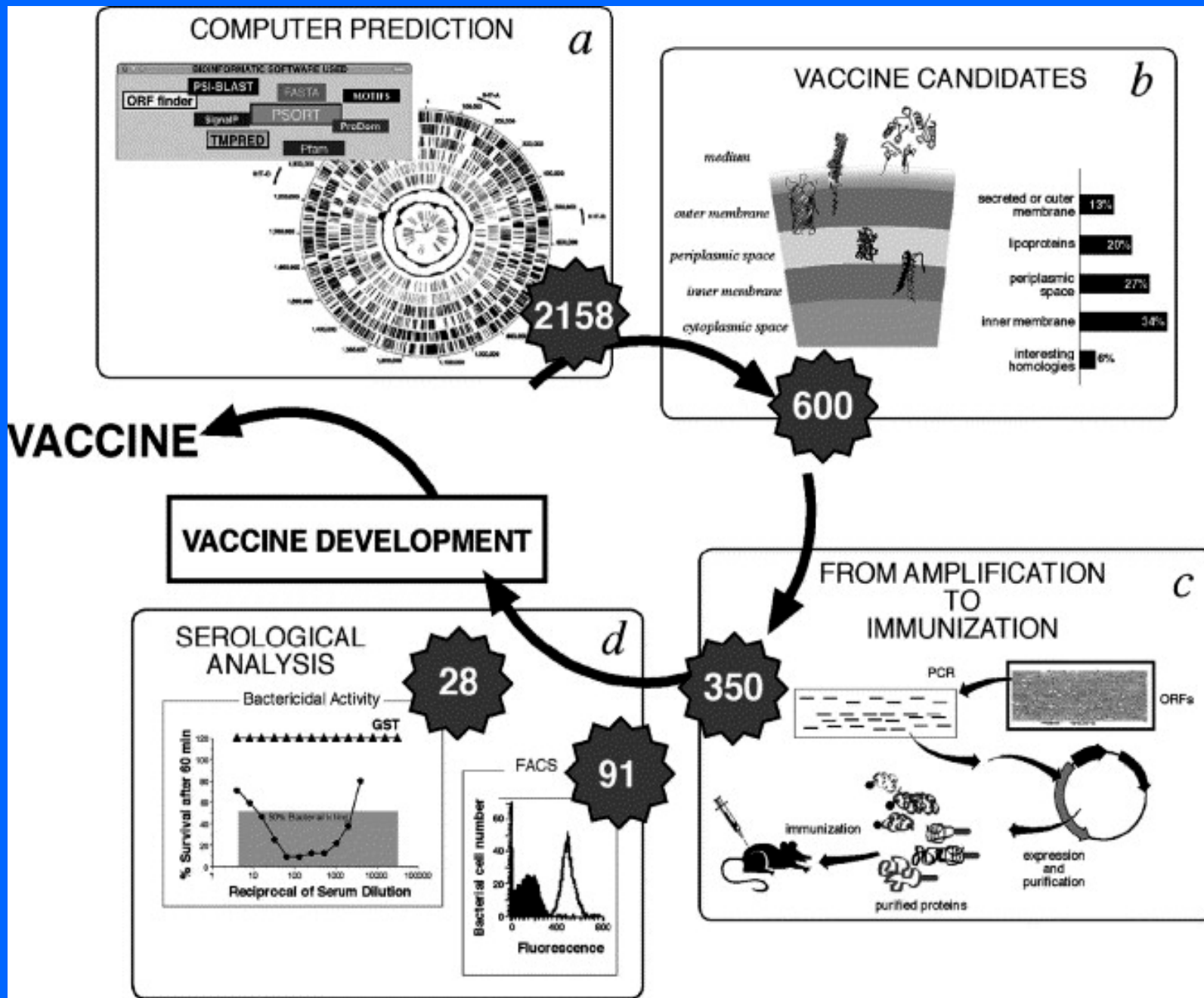
Prevenzione MCSE

- Educazione sanitaria e riduzione sovraffollamento
- Notifica caso di MCSE (classe 2)
- Isolamento per le 24 ore successive alla terapia antibiotica
- Isolamento ospedaliero e disinfezione secrezioni nasali e faringee
- Sorveglianza dei contatti familiari ed intimi
- Chemioprophylassi (RIFAMPICINA) dei contatti (persone con rapporti di convivenza nei 10 giorni precedenti la malattia).
- Immunoprofilassi
- Vaccinazione:
- Vaccini polisaccaridici coniugati:
- monovalenti (sierogruppi A o C); bivalenti (A e C);
- quadrivalenti (A, C, Y, W135).
- OMV (Outer Membrane Vesicle) vaccino contro sierotipo B
- In sperimentazione clinica vaccino contro sierotipo B

Vaccini antimeningococco sierogruppo B

- Non è possibile allestire vaccino contro il sierogruppo B dal momento che il polisaccaride della capsula di *N. meningitidis* B è costituita da polimeri di acido sialico.
- In alternativa si utilizzano proteine batteriche di superficie contenute in vescicole di membrana (OMV): tali proteine hanno elevata variabilità antigenica.

N. meningitidis serogroup B reverse vaccinology

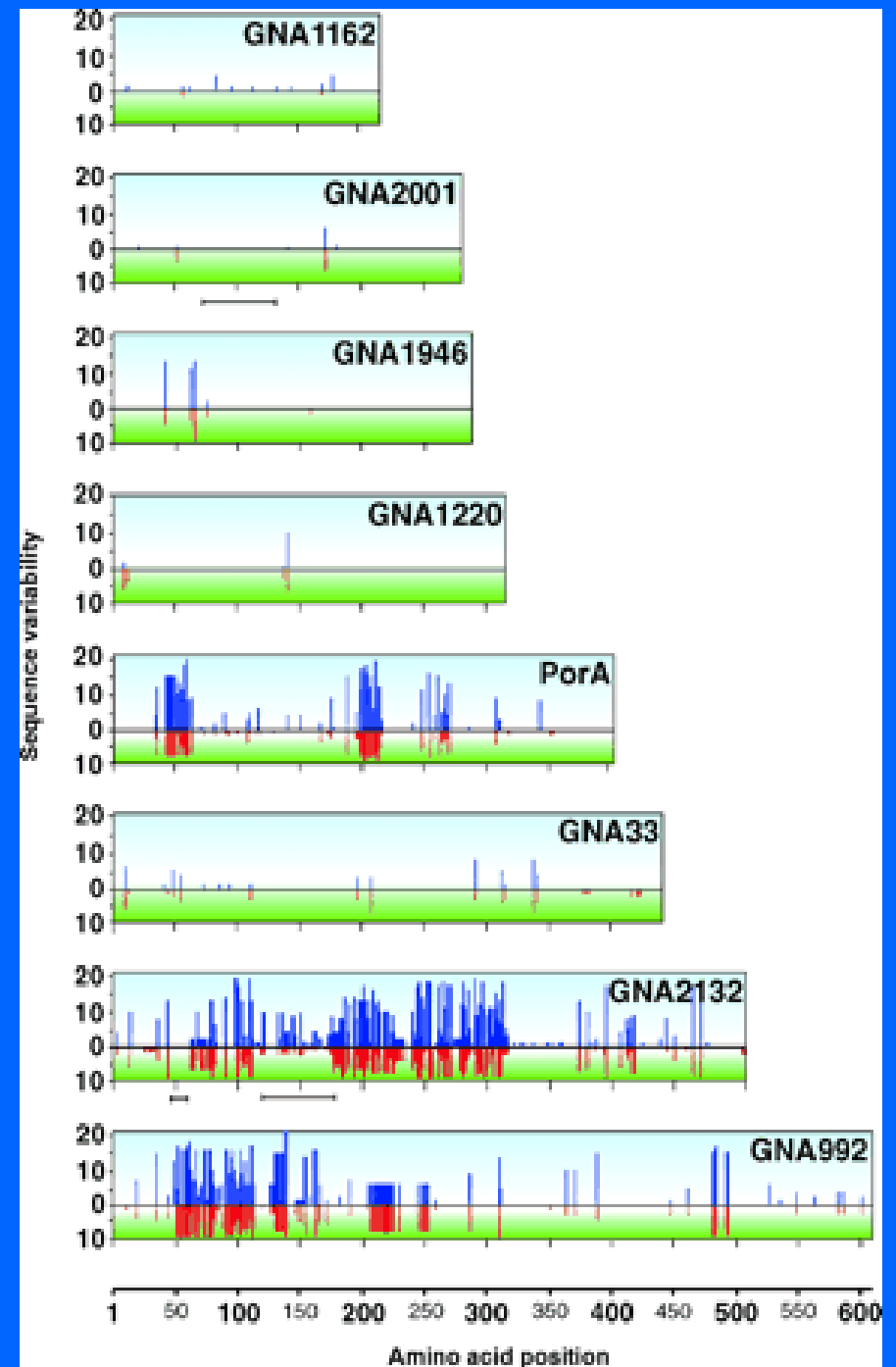


350 ORFs
His-tag
GST
Fusion proteins
In *E. coli*

Identificazione di antigeni candidati per un vaccino contro *N. meningitidis* di sierogruppo B mediante DNA microarray

- **DNA microarrays dei geni attivati in *N. meningitidis* con sierogruppo B dopo interazione con cellule epiteliali.**
- **12 geni identificati**
- **5 di essi inducono anticorpi battericidi**

Variabilità della sequenza amminoacidica in *N. meningitidis* dei 7 antigeni candidati



Attività battericida dei sieri verso gli Ag indotti dall'adesione

Table 3. Bactericidal activity of sera against adhesion-induced antigens

Gene	MC58	BZ83	2996	Mutant
NMB0315	1/512	1/512	1/1,024	<1/4
NMB1119	1/384	1/256	1/1,024	<1/4
NMB0995	1/750	1/128	<1/4	<1/4
NMB0652	1/1,024	1/512	1/200	<1/4
NMB1876	1/1,024	<1/4	<1/4	n.m.

Bactericidal activity was evaluated in three different strains of meningococcus B (MC58, BZ83, 2996) and on MC58 mutants with deleted antigen-coding genes. Gene number refers to both the antigen-specific antiserum used for the bactericidal assay and the gene inactivated in each mutant. Titers were expressed as the reciprocal of serum dilution yielding $\geq 50\%$ bacterial killing. n.m., not measurable.

Efficacia del vaccino anti MB *in vivo*

Table 1. Bactericidal activity of mice polyclonal antibodies

Immunogens	Strains					
	MC58		2996		NZ98/254	
	FCA	Al(OH) ₃	FCA	Al(OH) ₃	FCA	Al(OH) ₃
Antigens						
GNA2132	16,384*	512	16,384	1,024	16,384	512
GNA1030	<4	<4	2,048	<4	<4	8
GNA2091	<4	<4	<4	<4	<4	<4
GNA1870	65,536	16,384	64	<4	16,384	64
NadA	512	1,024	4,096	4,096	<4	<4
Fusions						
GNA2132–1030	n.d.	2,048	n.d.	2,048	n.d.	4,096
GNA2091–1870	n.d.	32,768	n.d.	<4	n.d.	1,024
Vaccine						
5CVMB	65,536	32,768	8,192	4,096	16,384	4,096

*Bactericidal titers were expressed as the reciprocal of the serum dilution yielding $\geq 50\%$ bactericidal killing. n.d., not determined.

Giuliani et al., PNAS 103,10834, 2006.

Vaccino anti-meningococco B

Il nuovo vaccino acellulare antimeningococco B è stato preparato utilizzando le proteine batteriche ricombinanti:

- NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen),**
- NadA (Neisseria adhesin A),**
- fHbp (factor H binding protein)**
- Outer Membran Vescicles dal ceppo NZ98/254**

Copertura vaccinale in Europa del vaccino multicomponente contro il meningococco B (4CMenB)

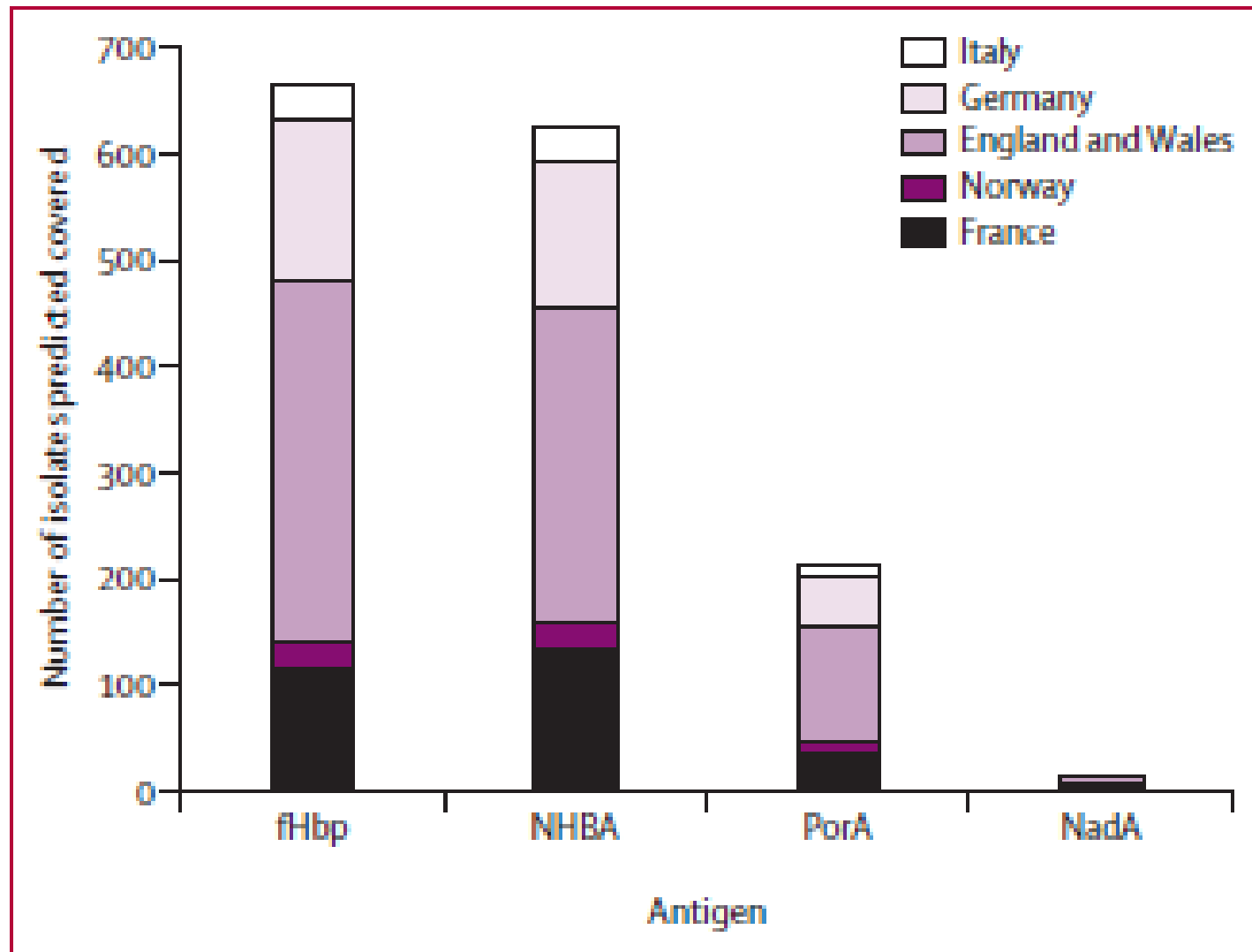


Figure 3: Number of isolates predicted to be covered by individual antigens, by country

Risposta anticorpale battericida verso NHBA dopo vaccinazione con 4CMenB

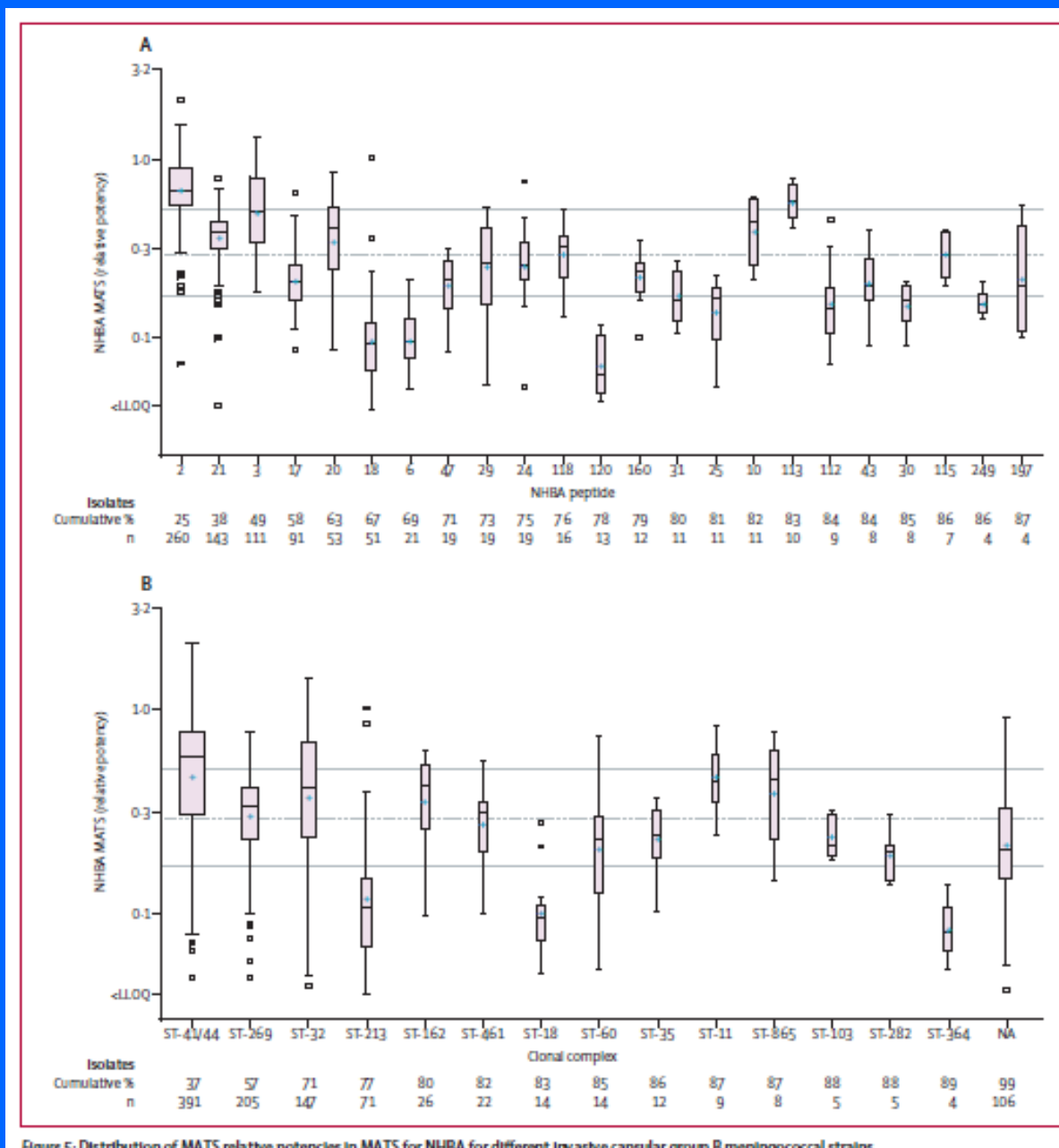


Figure 5: Distribution of MATS relative potencies in MATS for NHBA for different invasive capsular group B meningococcal strains