

MENINGITI

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Le meningiti sono processi infiammatori dell'aracnoide e pia madre (leptomeningi), provocati da localizzazione diretta di un agente infettivo. Quando anche il tessuto nervoso è interessato dal processo morboso si parla di meningo-encefaliti o meningo-nevrassiti.

Eziologia

Dal punto di vista etiologico le meningiti si classificano in batteriche, virali, da micoplasmi, rickettsie e clamidie, micotiche, protozoarie, da elminti. In base all'aspetto del liquor cefalo-rachidiano le meningiti si distinguono in forme a "liquor limpido" e forme a "liquor torbido". Tra i più frequenti agenti eziologici di meningite a liquor torbido sono da segnalare il meningococco (*Neisseria meningitidis*), lo pneumococco (*S. pneumoniae*) e l'*Haemophilus influenzae* che, nell'insieme, sono responsabili di circa l'80% dei casi di meningite batterica. Tra questi il più frequente in assoluto è il meningococco; probabilmente anche le forme di meningite "decapitate" (mediamente pari a circa il 20% dei casi nelle varie casistiche) da precedenti terapie antibiotiche non completamente soppressive sono ascrivibili al meningococco. Lo pneumococco colpisce generalmente soggetti anziani (età > 65 anni) ed è il secondo agente eziologico di meningite a liquor torbido in termini di frequenza. Le meningiti da *H. influenzae*, che interessano generalmente l'età pediatrica, sono in netta diminuzione grazie alla campagna di vaccinazione iniziata negli anni novanta. Altre meningiti a liquor torbido dell'età neonatale sono quelle da *Streptococcus agalactiae* ed *Escherichia coli*. Altre forme più rare sono quelle dovute ad enterobatteri che possono anche verificarsi

nell'adulto in caso di pazienti sottoposti ad interventi neurochirurgici o pratiche strumentali invasive (rachicentesi). Tra le meningiti batteriche a liquor limpido sono da ricordare le forme dovute a *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp*, *Treponema pallidum*, *Leptospira*. Le meningiti da *Listeria monocytogenes* e salmonelle possono essere a liquor limpido o torbido; interessano generalmente individui immunodepressi, anziani, neonati e la loro incidenza è in netto aumento negli ultimi anni. Molto più rare sono le meningiti da rickettsie e da clamidie (a liquor limpido). Le meningiti da virus sono a liquor limpido e sono dovute principalmente a virus neurotropi quali: Echovirus, Coxsackie virus, poliovirus, HSV 1-2, VZV, HIV, virus Toscana, West Nile virus, etc. Le meningiti da miceti, protozoi ed elminti sono molto più rare. I principali agenti eziologici sono riassunti nella tabella di seguito.

Categoria eziologica	Agente	Aspetto Liquor
Batteri	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Staphylococcus spp</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Serratia spp</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Shigellae</i> , <i>Citrobacter spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus fusiformis</i> , <i>Pasteurella multocida</i>	Torbido
	<i>Listeria monocytogenes</i> , Salmonelle	Torbido o limpido
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Brucellae, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia</i> , Rickettsie, Clamidie	Limpido
Virus	<i>Herpes virus</i> (HSV 1-2, VZV, EBV, CMV), <i>Echovirus</i> , <i>Coxsackie virus</i> , <i>poliovirus</i> , HIV, West Nile virus, Virus Toscana, Virus della parotite, <i>Adenovirus</i> , Virus della corio-meningite linfocitaria	Limpido
Miceti	<i>Candida spp</i> , <i>Mucor spp</i>	Torbido
	<i>Aspergillus spp</i>	Torbido o limpido
	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioidomyces immitis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i>	Limpido
Protozoi	Amebe (<i>Naegleria fowleri</i> , <i>Acanthamoeba spp</i>)	Torbido
	Tripanosomi, <i>Toxoplasma gondii</i>	Limpido
Elminti	<i>Trichinella spiralis</i>	Limpido
	Filarie	

Epidemiologia

Nel mondo ci sono circa 700.000 casi di meningite per anno (WHO, 2004 - vedi figura di seguito), di cui 300.000 in Africa nella cosiddetta “cintura della meningite” (area rossa della figura). Per quel che riguarda la mortalità globale da meningite, secondo le statistiche WHO del 2004, sono stati registrati circa 340.000 decessi di cui 3.000 nei Paesi a risorse elevate, 73.000 nei Paesi a risorse intermedie, 263.000 nei Paesi a risorse limitate.



In Italia, il numero di casi di meningite per anno è in costante diminuzione. Attualmente si verificano circa 900 casi di infezione delle meningi di origine batterica ogni anno. Circa un terzo riconosce il meningococco quale agente eziologico, mentre un altro terzo è conseguenza dell'infezione da pneumococco; della quota restante sono responsabili altri agenti patogeni. L'Italia mostra al momento un trend di incidenza di meningite meningococcica tra i più bassi d'Europa, probabilmente anche a causa di una maggiore offerta vaccinale specifica. Le meningiti pneumococciche, meningococciche e da *H. influenzae* sono ubiquitarie; si verificano prevalentemente durante l'autunno, l'inverno e la primavera, in piccoli focolai epidemici nel caso di meningite meningococcica. Importante ai fini epidemiologici è definire la relazione tra lo stato di

portatore di un determinato agente patogeno e il verificarsi della meningite. Un fattore da considerare è la durata della colonizzazione; il rischio di meningite è maggiore in soggetti colonizzati di recente. Le meningiti virali colpiscono soggetti di tutte le età, sebbene siano più frequenti al di sotto dei 30 anni e, in particolare, in età infantile; non mostrano una predilezione di sesso, tranne la meningite da virus parotitico (rapporto M:F 2:1/3:1). Complessivamente si osservano maggiormente nella tarda estate e in autunno, sebbene non sia eccezionale osservarne dei casi in inverno; le forme da virus parotitico sono prevalenti in inverno-primavera mentre quelle da *herpesvirus* non mostrano alcuna stagionalità. Le meningiti da virus coriomeningitico e da adenovirus sono più frequenti in soggetti immunocompromessi. Infine, l'infezione da HIV ha determinato un ulteriore ampliamento dello spettro etiologico delle meningiti con comparsa di forme micotiche, protozoarie e da micobatteri non tubercolari (rare in precedenza).

Patogenesi

La localizzazione dei microrganismi alle meningi e/o al tessuto nervoso è resa possibile dal superamento della barriera emato-liquorale, emato-encefalica e meningo-encefalica. Le principali modalità di diffusione dei microrganismi alle meningi sono per via ematogena, per contiguità, per introduzione diretta.

N. meningitidis, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* possono esser isolati dalle secrezioni nasofaringee di una discreta percentuale della popolazione (portatori), ma la frequenza della colonizzazione non correla con quella della meningite. Alcuni fattori favorevoli all'ingresso nel circolo ematico di patogeni dalle mucose oro-rino-faringee sono rappresentati da precedenti infezioni virali delle vie aeree (influenza A e virus respiratorio sinciziale, nel caso di *H. influenzae*), polmoniti (nel caso di pneumococco),

deficit del complemento (nel caso di *H.influenzae* e *N.meningitidis*). Nel circolo ematico i batteri riescono ad eludere la risposta immunitaria grazie al potere anti-fagocitario della capsula ed alla capacità di inibire la via classica del complemento da parte dei polisaccaridi batterici di superficie. L'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica è l'evento iniziale e cruciale nella patogenesi delle meningiti. Esso è determinato da lipopolisaccaridi di membrana dei batteri e dall'aumento di citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF) che richiamano neutrofilo nello spazio sub aracnoideo. I neutrofilo attivati rilasciano prostaglandine, metaboliti tossici dell'ossigeno e citochine che aumentano la permeabilità vascolare della barriera emato-encefalica con conseguente edema cerebrale che, unitamente al ridotto riassorbimento del liquido cefalo-rachidiano (LCR) per disfunzione dei villi aracnoidei, causa ipertensione endocranica. I vasi della pia presentano fenomeni trombotici. Si determina ipossigenazione del tessuto cerebrale e innesco della glicolisi anaerobia con conseguente acidosi liquorale.

Un'importante modalità di diffusione dei batteri alle meningi, osservabile di frequente in caso di eziologia pneumococcica, è quella che avviene per contiguità dalle vie aeree superiori o da focolai di infezione ossea, cerebrale, otomastoidea o dei seni venosi (tromboflebiti). La veicolazione dei microrganismi delle vie aeree superiori avviene attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide, sia lungo la guaina del nervo olfattorio, sia attraverso i vasi sanguigni e le vie linfatiche perivenose. Tale passaggio è favorito da traumi anche modesti, da un deficit di IgA delle mucose respiratorie, da malformazioni congenite o acquisite, specie se associate a rino-liquorrea. Infine, vi può essere una diretta introduzione dell'agente patogeno dall'esterno in occasione di rachicentesi, interventi neurochirurgici, ferite penetranti, fratture ossee, etc. Numerosi fattori predispongono allo sviluppo di meningite batterica: otiti medie e mastoiditi,

traumi cranici, anemia falciforme, linfoma di Hodgkin o mieloma multiplo, alcolismo, deficit dell'immunità umorale (acquisiti o congeniti), splenectomia, trapianti renali o di midollo osseo.

Nel caso di meningiti virali o di meningoencefaliti l'agente patogeno raggiunge il sistema nervoso attraverso due vie principali: ematogena e retrograda, risalendo lungo i tronchi nervosi o lungo la guaina del nervo olfattorio. Molti virus che causano meningite usualmente si replicano nel sito di ingresso o nei linfonodi regionali; il preciso meccanismo con cui essi penetrano nel sistema nervoso e con cui causano un danno tissutale non è noto.

I meccanismi patogenetici delle infezioni micotiche sono stati studiati in maniera meno approfondita ma sembrano molto simili a quelli che si verificano in corso di meningite batterica.

Aspetti clinici

I pazienti affetti da meningite generalmente presentano un quadro febbrile di recente insorgenza associato a cefalea (in genere acuta e di tipo lancinante), vomito (talora a getto) non preceduto da nausea ed indipendente dall'assunzione di cibo, disturbi della sfera psichica fino al coma, deficit neurologici focali, afasia, fotofobia, crisi comiziali. Tali sintomi associati alla febbre sono funzione della presenza ed entità dell'ipertensione endocranica, dell'irritazione delle radici spinali, dell'iperestesia diffusa della sfera sensitivo-motoria e vegetativa, della sofferenza delle strutture cortico-sottocorticali e/o tronco-encefaliche.

Dal punto di vista semiologico i segni principali di meningite sono la rigidità nucale (fino all'opistotono) ed il decubito laterale con le gambe flesse sulle cosce e queste ultime flesse sul bacino (atteggiamento a cane di fucile). Questi segni sono

riflessi tonico-antalgici secondari all'irritazione delle radici spinali nel loro tratto intratecale; i muscoli nucali e paravertebrali sono contratti per prevenire il violento dolore conseguente alla messa sotto tensione dei funicoli e delle radici spinali. La contrattura dei muscoli addominali provoca frequentemente il cosiddetto ventre "a barca" che può simulare un peritonismo. Vi sono infine le alterazioni del fondo oculare che, quando l'ipertensione endocranica è persistente e spiccata, giungono fino alla papilla da stasi. A patogenesi non ben definita, ma in gran parte secondari ad alterazioni del sistema neurovegetativo, sono alcuni sintomi abbastanza frequenti come la stipsi, la bradicardia, le turbe del respiro. Queste ultime vanno dal respiro di Kusmaull (aritmico, non periodico) a quello di Cheyne-Stokes (periodico, con aumento progressivo di intensità, seguito da diminuzione progressiva della stessa e poi da pausa respiratoria più o meno lunga), fino al respiro di Biot (periodico, con gruppi di respiri normali e passaggio brusco a periodi altrettanto lunghi di pausa respiratoria).

Altri segni semiologici preziosi sono:

- il segno di Kernig: cercando di far passare il paziente dalla posizione supina a quella seduta e mantenendo estesi con una mano gli arti inferiori, il paziente tende a flettere questi ultimi;
- il segno di Brudzinski: flettendo passivamente il capo si provoca una brusca flessione delle cosce sul bacino e delle gambe sulle cosce;
- il segno di Lasègue: la possibilità di flettere la gamba estesa sul bacino è molto più limitata rispetto al soggetto normale;
- il segno di Binda: la rotazione forzata del capo da un lato provoca la proiezione in avanti della spalla controlaterale;
- il segno di Trousseau (o dermografismo rosso): dopo 30-60 sec dallo sfregamento della cute con un dito si ha la comparsa di una stria rossa che scompare in alcuni minuti.

Nella meningite da meningococco, molto grave è la sepsi che ha un esordio brusco con comparsa di petecchie diffuse (tipicamente al tronco ed agli arti inferiori) e rapida insorgenza di insufficienza surrenale acuta (S. di Waterhouse-Friderichsen) a letalità elevata.

Durante le prime età della vita, la sindrome meningea ha un quadro assai meno tipico. Nel lattante è di solito presente rigor nuchalis, ma si può anche rilevare la condizione opposta (nuca ciondolante da ipotonia muscolare); molto evidente appare la tensione della fontanella bregmatica; raro il segno di Kernig, mentre risulta spesso positivo il segno di Lesage (sollevando il bambino per le ascelle manca il fisiologico movimento degli arti a pedalata). Costanti e precoci le alterazioni psichiche. Nel neonato la rigidità nucale e la tensione della fontanella anteriore sono quasi sempre assenti; la sintomatologia è costituita da agitazione, talvolta torpore, convulsioni, rifiuto dell'alimentazione, vomito e diarrea.

In caso di meningiti associate a derivazioni liquorali il quadro clinico è estremamente vario da modesta febbre fino a ventricoliti fulminanti. Meningiti ricorrenti si verificano in pazienti che presentano una comunicazione tra lo spazio subaracnoideo e seni paranasali, il nasofaringe, l'orecchio medio o la cute; tali comunicazioni possono essere acquisite (spesso post-traumatiche) o congenite (mielomeningocele, cisti dermoidi, etc.); talvolta la comunicazione liquorale può essere del tutto misconosciuta fino al sopravvenire di meningiti ricorrenti. Meningiti ricorrenti possono anche osservarsi in pazienti con deficit immunitari (ipogammaglobulinemia, emolinfopatie, deficit selettivi del complemento, AIDS).

Infine è da sottolineare che il quadro clinico della meningite talvolta può essere sfumato anche a causa di terapie antibiotiche non completamente soppressive (meningiti decapitate).

Diagnosi

Le meningiti sono un'emergenza medica e richiedono diagnosi e terapia pronte e accurate. Il tasso di letalità in assenza di pronto intervento terapeutico è di circa il 30%.

La diagnosi di meningite, previa corretta raccolta dei dati anamnestici, si basa sui seguenti cardini:

- Aspetto clinico ed attento esame obiettivo: il quadro clinico di meningite è semplicemente identificabile se conclamato, ma può presentare qualche difficoltà in fase iniziale, nonché nelle forme neonatali e del lattante o negli anziani e nei soggetti defedati. Utile la ricerca di eventuali di co-fattori quali otiti/mastoiditi o altre condizioni locali o generali favorevoli all'instaurarsi di meningite.

- Rachicentesi ed esame chimico-fisico e culturale del liquor cefalo-rachidiano

In caso di sospetto di processo espansivo endocranico, al fine di evitare il rischio di incuneamento bulbare, eseguire la rachicentesi solo previo esame del fondo oculare e/o esame RM/TC. Al momento della rachicentesi il liquor fuoriesce a pressione aumentata ed il suo aspetto (torbido o limpido) permetterà un orientamento diagnostico utile ad instaurare un'eventuale terapia empirica. In caso di forme a liquor torbido il numero delle cellule è notevolmente aumentato (per lo più neutrofili), la proteinorachia è anch'essa aumentata, mentre la gliocorrachia è diminuita fino a non essere dosabile. In caso di forme a liquor limpido (o opalescente) il numero delle cellule è aumentato (per lo più mononucleati); la proteinorachia è aumentata e la glicorrachia è diminuita nelle forme batteriche (es. tubercolare, da brucelle, leptospira, etc.) e da miceti (es. criptococchi, istoplasmosi); la proteinorachia è moderatamente aumentata e la glicorrachia è normale o aumentata nelle meningiti virali, nelle rare forme da rickettsie e clamidie, nelle forme parassitarie (toxoplasmosi, tripanosomiasi, trichinosi). Come già ricordato, anche alcune meningiti batteriche abitualmente a liquor torbido possono

presentarsi, in fase precoce o in seguito ad un parziale trattamento antibiotico, con il quadro di un liquor limpido e ipoglicorrachia. Al fine di stimare correttamente la glicorrachia è utile misurare la glicemia del paziente al momento dell'esecuzione della rachicentesi. L'esame microbiologico (diretto e colturale per batteri e miceti; ricerca di antigeni solubili di pneumococco, meningococco, *H. influenzae*; biologia molecolare virologica) del liquor permetterà di definire l'agente eziologico ed impostare una corretta condotta terapeutica. In caso di sospetto di meningite tubercolare, oltre all'esame microbiologico diretto e colturale e la PCR, rivestono utilità diagnostica il dosaggio liquorale dell'adenosin-deaminasi (ADA) e la formazione del "reticolo di Mya" che si osserva lasciando sedimentare il liquor a 37°C per alcune ore.

Gli esami di laboratorio generali e le indagini radiologiche cerebrali rivestono un ruolo diagnostico accessorio in caso di meningite. La diagnosi differenziale delle meningiti deve prendere in considerazione, tra le affezioni neurologiche, soprattutto l'emorragia subaracnoidea e l'ascesso cerebrale. Occorre inoltre distinguere una meningite da meningismo. Esso può comparire in corso di malattie acute febbrili (esantemi infantili, influenza, polmonite, febbre tifoide, rickettsiosi, etc.), dopo traumi, esposizione prolungata al sole o al calore, per intossicazione da piombo o alcool, in corso di uremia o acidosi. Il quadro clinico è usualmente modesto; il liquor è lievemente iperteso, limpido, con cellularità normale e talvolta modesta riduzione della proteinorrachia.

Evoluzione e prognosi

L'evoluzione delle meningiti è variabile in funzione sia del decorso naturale, che della tempestività dell'intervento diagnostico-terapeutico. Vi sono forme iperacute o fulminanti (ad es. meningite meningococcica con sindrome di Waterhouse-

Friederichsen, forme comatose della meningite pneumococcica, etc.), forme acute, forme subacute o croniche (ad es., meningite tubercolare, toxoplasmica, criptococcica, etc.). La prognosi è quasi sempre benigna nelle forme virali e nelle altre meningiti “sierose” (da leptospire, brucellare, etc.). Meno ottimisti bisogna essere però quando la meningite si accompagna a segni di interessamento del SNC (meningo-nevrassiti). I postumi sono tanto più importanti quanto più lento è il decorso (meningiti a decorso protratto). Si possono avere turbe della circolazione liquorale fino al blocco, dovuto alla formazione di tralci fibrosi che trasformano le meningi in diversi compartimenti; blocchi liquorali a livello alto (forame di Monroe, acquedotto di Silvio) provocano sequele gravi (idrocefalo, epilessia, cecità, ritardato sviluppo mentale, etc.).

Terapia

Nell'ipotesi di meningite ad etiologia batterica, la terapia antibiotica va instaurata prontamente, una volta avviati gli accertamenti diagnostici, senza attendere la definizione etiologica. La scelta dell'antibiotico deve tener conto di alcuni fattori fondamentali: l'attività battericida, l'attività battericida all'interno del LCR, la diffusibilità del farmaco attraverso la barriera ematoliquorale e la sensibilità dell'agente causale. Per la terapia antibiotica si rimanda alla tabella di seguito. Oltre alla antibioticoterapia è necessario attuare un'adeguata terapia sintomatica, di supporto e delle complicanze. Può essere opportuno somministrare antipiretici, se esiste il pericolo di convulsioni febbrili o di scompenso cardiaco; altrimenti essi andrebbero evitati per poter adeguatamente osservare l'andamento della curva termica, parametro fondamentale nella valutazione dell'efficacia della terapia. Iniziare terapia anti-edemigena per l'ipertensione endocranica (Mannitolo 18% 100 ml x 6/die). L'uso della terapia steroidea (desametasone 4 mg x 3-4/die negli adulti, 0.15 mg/kg x 3-4/die nei

bambini) è utile nelle prime fasi (4 giorni) della meningite batterica per bloccare la cascata citochinica pro-infiammatoria secondaria alla lisi batterica dopo inizio di terapia antibiotica. L'uso della terapia steroidea nelle prime fasi della meningite batterica ha un effetto di riduzione della mortalità e delle sequele neurologiche. Durante il decorso della meningite possono comparire fenomeni convulsivi che devono essere trattati adeguatamente. Qualora le crisi comiziali divenissero subentranti, o comparissero segni di una CID o alterazioni della funzione respiratoria, il paziente deve essere immediatamente trasferito in terapia intensiva per ricevere adeguato supporto.

Profilassi

In pazienti ad elevato rischio di contrarre una meningite è indicato attuare una profilassi mediante l'uso di antibiotici (chemioprolassi) o con vaccini. Nel caso di meningite da *N. meningitidis*, la profilassi deve essere attuata solo nei soggetti che riferiscono stretti contatti con il caso indice (es. conviventi, personale sanitario a stretto contatto con il paziente prima dell'inizio della terapia). I farmaci di scelta sono la rifampicina e la ciprofloxacina (da sostituire con ceftriaxone in caso di bambini di età < 8 anni o donne in gravidanza). La ciprofloxacina è efficace anche nell'eliminare lo stato di portatore nasofaringeo (90%) di meningococco. Contro il meningococco è disponibile un vaccino polisaccaridico quadrivalente specifico per i sierogruppi A/C/Y/W-135; esso è consigliato solo per militari, viaggiatori in aree iperendemiche o con recente epidemia e in pazienti a rischio (asplenia o deficit del complemento). L'uso estensivo è impedito dalla mancanza del sierotipo B nella preparazione vaccinale (responsabile del 50% dei casi di meningite negli USA). Nel caso di meningite da *H. influenzae* devono essere sottoposti a profilassi i bambini che hanno avuto stretti contatti con il paziente entro il mese precedente l'esordio della malattia. Il più alto tasso di

colonizzazione nasofaringea si verifica in bambini <1anno; la maggior parte dei casi secondari si verificano entro una settimana dall'esordio del caso indice. La chemioprolifassi si basa sull'uso della rifampicina. E' disponibile un vaccino polisaccaridico anti-*H. influenzae* tipo b (ma disponibile coniugato con quattro diversi vettori). E' infine da puntualizzare che la vaccinazione antimeningococcica non può sostituire la chemioprolifassi in caso di contatto "potenzialmente efficace" con un paziente affetto da meningite né esiste la dimostrazione dell'opportunità di associare chemioprolifassi e vaccinazione.

Tabella: Terapia antibiotica della meningite

Età/condizione clinica	Ag. eziologico	Prima scelta	Seconda scelta	Note
< 1 mese	Streptococchi gruppo B, E. coli, Listeria	Ampicillina 50 mg/kg x 4/die + Cefotaxime 50 mg/kg x 3/die	Ampicillina 50 mg/kg x 4/die + Gentamicina 2,5 mg/kg x 2/die	Se sospetto MRSA: Vancomicina* + Cefotaxime*
1 mese – 50 aa	Pneumococco, Meningococco, <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxone 2 g x 2/die * + Vancomicina 500 mg x 4/die *	Meropenem 2 g x 3/die* + Vancomicina 500 mg x 4/die *	Il razionale della Vancomicina è il sospetto di pneumococchi resistenti (ancora rari in Italia)
> 50 aa o alcolismo o deficit immunità cellulare	Pneumococco, Listeria, Bacilli gram-negativi	Ampicillina 2 g x 6/die + Vancomicina 500 mg x 4/die	Meropenem 2 g x 3/die + Vancomicina 500 mg x 4/die	Taluni autori consigliano l'aggiunta di ceftriaxone per potere sinergico con ampicillina
Post-intervento neurochirurgia o post-trauma cranico	Pneumococco, S. aureo, P. aeruginosa	Vancomicina 500 mg x 4/die + Cefepime 2 g x 3/die	Meropenem 2 g x 3/die + Vancomicina 500 mg x 4/die	
Infezione di shunt ventricolo-peritoneale	S. aureo, S. epidermidis	Vancomicina 500 mg x 4/die + Cefepime 2 g x 3/die	Meropenem 2 g x 3/die + Vancomicina 500 mg x 4/die	Rimuovere shunt infetto e mettere in coltura microbiologica
Es. diretto LCR: diplococchi gram-pos	Pneumococco	Ceftriaxone 2 g x 2/die * + Vancomicina 500 mg x 4/die *	Meropenem 2 g x 3/die*	
Es. diretto LCR: diplococchi gram-neg	Meningococco	Ceftriaxone 2 g x 2/die *	Ampicillina 2 g x 6/die*	
Es. diretto LCR: bacilli gram-pos	Listeria monocytogenes	Ampicillina 2 g x 6/die* + Gentamicina 80 mg x 3/die	Meropenem 2 g x 3/die*	
Es. diretto LCR: bacilli gram-neg	H. influenzae, p. aeruginosa	Cefepime 2 g x 3/die* + Gentamicina 80 mg x 3/die*	Meropenem 2 g x 3/die*	Se sospetto di Pseudomonas aeruginosa Meropenem può esser di I scelta
Infezione da HIV	Pneumococco, Meningococco, Listeria, Bacilli gram-neg + M. tuberculosis, C. neoformans	Ceftriaxone 2 g x 2/die * (o Ampicillina se sosp. listeria) + Vancomicina 500 mg x 4/die *	Meropenem 2 g x 3/die* + Vancomicina 500 mg x 4/die *	Se esame microbiologico conferma eziologia da tubercolosi o criptococcosi iniziare terapie specifiche

*** Dosaggi pediatrici:**

Ampicillina 50 mg/kg x 4/die; Cefepime 30 mg x 2/die se età < 1 mese, 50 mg/kg x 3/die se età > 1 mese; Cefotaxime 50 mg/kg x 3/die; Ceftriaxone 50 mg/kg x 2/die; Gentamicina 2,5 mg/kg x 2/die se età < 1 mese, 2,5 mg x 3/die se età > 1 mese; Meropenem 40 mg/kg x 3/die; Vancomicina 40-60 mg/kg x 4/die;