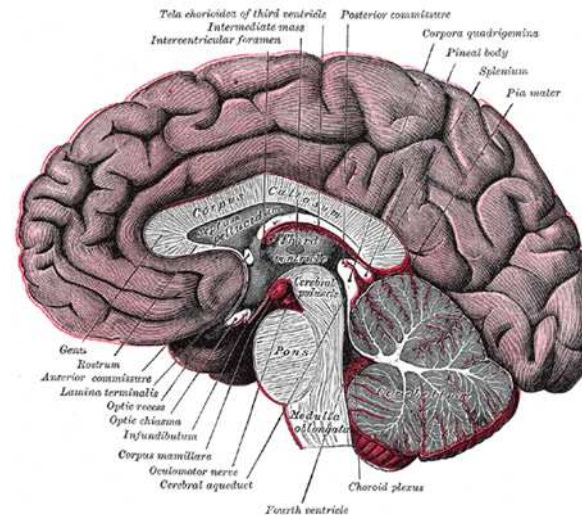


**Le Infezioni del Sistema Nervoso Centrale  
Eziopatogenesi e Clinica**

Trento, 12 ottobre 2012

*Claudio Paternoster  
Malattie Infettive - Trento*



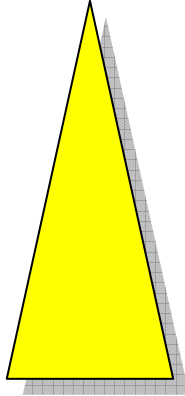
# **Le Infezioni del Sistema Nervoso Centrale Eziopatogenesi e Clinica**

**Clinicamente si distinguono le seguenti sindromi principali :**

- 1. MENINGITE ACUTA**
- 2. MENINGITE SUBACUTA/CRONICA**
- 3. ENCEFALITE ACUTA**
- 4. ENCEFALITE CRONICA**
- 5. LESIONI OCCUPANTI SPAZIO (ASCESSI)**
- 6. LE NEVRASSITI MEDIATA DA TOSSINE**
- 7. LA SINDROME POST-VACCINALE e POST-INFETTIVA (ADEM)**
- 8. LA MIELITE**
- 9. LA NEURITE**
- 10. LA RADICOLITE**

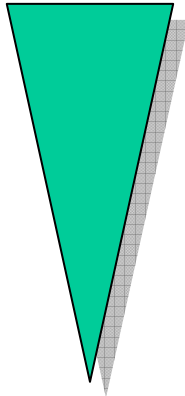
**ENCEFALITE**

Alterazione precoce dello stato di coscienza  
(confusione mentale → stupor)  
Minimi o assenti segni di irritazione meningea



**MENINGITE ACUTA**

Esordio acuto (ore/giorni) → febbre  
Cefalea + segni di irritazione meningea (rigor)  
Alterazione dello stato di coscienza (coma)



**MENINGITE CRONICA**

Esordio graduale (settimane/mesi)  
Segni e sintomi e liquor anormale > 4 sett.

# Le infezioni virali del SNC

- La presenza o assenza di anomalità delle funzioni cerebrali è il principale carattere distintivo tra meningiti ed encefaliti
- In caso di contemporaneo interessamento parenchimale e meningeo si parla di meningoencefalite
- Le encefaliti virali possono essere **primarie** (invasione diretta da parte del virus del SNC) o **post-infettive** (tipo ADEM – danno immuno-mediato caratterizzato da infiammazione perivascolare e demielinizzazione)
- Alcuni virus determinano principalmente encefaliti altri meningiti, altri (es. virus della parotite, del morbillo, della rosolia, della varicella e dell'influenza) sono responsabili di forme post-infettive

# Infezioni virali del Sistema Nervoso Centrale

Agente eziologico	Meningite	Encefalite
<b>Enterovirus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coxsackievirus A e B</li> <li>▪ Echovirus</li> <li>▪ Poliovirus</li> </ul>	Comune Comune Comune	Rara Rara Rara
<b>Arbovirus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ West Nile virus</li> <li>▪ TBE virus</li> </ul>	Infrequente Infrequente	Comune Comune
<b>Herpesvirus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herpes simplex tipo 1</li> <li>▪ Herpes simplex tipo 2</li> <li>▪ Cytomegalovirus</li> <li>▪ Varicella zoster virus</li> <li>▪ Epstein-Barr virus</li> </ul>	Rara Comune Infrequente Comune Infrequente	Comune Rara Comune Infrequente Comune
<b>Altri virus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HIV</li> <li>▪ Rabbia</li> <li>▪ Virus della coriomeningite linfocitaria</li> <li>▪ Influenza</li> <li>▪ Parotite</li> <li>▪ Morbillo</li> </ul>	Comune Rara Comune Rara Comune Comune	Comune Comune Infrequente Comune Infrequente Rara

# Meningiti virali

## Aspetti clinici:

- Diversi virus sono in grado di provocare **meningiti asettiche** = evidenza clinica e laboratoristica di infiammazione meningea con colture batteriche di routine negative
- Gli agenti eziologici di più frequente riscontro sono gli **Enterovirus**, in particolare durante il periodo estivo-autunnale
- La presentazione clinica può essere simile alle meningiti batteriche (febbre, cefalea, alterazione del sensorio, rigidità nucale e fotofobia) ma decorso clinico generalmente benigno in assenza di trattamento specifico
- Nei casi dubbi è indispensabile instaurare un trattamento antibiotico empirico in attesa dell'esito delle colture

# Encefaliti virali

## Aspetti clinici:

- Variabile alterazione dello stato mentale (da lieve confusione a completa assenza di risposta)
- Assenza di sintomi e segni di irritazione meningea (fotofobia, rigidità nucale etc.)
- Frequente comparsa di convulsioni
- Possibile presenza di alterazioni neurologiche focali (emiparesi, paralisi dei nervi cranici etc.)
- Il paziente può presentarsi confuso, agitato o obnubilato

# Le infezioni virali del SNC

## Diagnosi:

- **Imaging** (TAC-RMN) → interessamento lobo temporale fortemente suggestivo di encefalite da HSV
- **Analisi del liquido cerebrospinale** (lieve pleiocitosi linfocitaria)
- **Colture virali** su liquor (resa 6% circa)
- **PCR** su liquor (HSV-1, HSV-2, Enterovirus)
- **Sierologia** (IgM su siero e/o liquor per TBE e West Nile virus)
- **Biopsia cerebrale**



## Liquor cerebrospinale nelle infezioni del SNC

	Glucosio (mg/dL)		Proteine (mg/dL)		WBC (cellule/mcL)		
	<10	10-45	>250	50-250	>1000	100-1000	5-100
Più comune	Meningite batterica	Meningite batterica	Meningite batterica	Meningite virale  Malattia di Lyme  Neuroleue	Meningite batterica	Meningite batterica o virale  Meningite TB	Meningite batterica iniziale  Meningite virale Neuroleue Meningite TB
Meno comune	Meningite TB  Meningite fungina	Neuroleue  Alcune infezioni virali (parotite, LCMV)	Meningite TB		Alcuni casi di parotite e LCMV	Encefaliti	Encefaliti

# Multiple-Year Experience in the Diagnosis of Viral Central Nervous System Infections with a Panel of Polymerase Chain Reaction Assays for Detection of 11 Viruses

Cinnia Huang, Dale Morse, Brett Slater, Madhu Anand, Ellis Tobin, Perry Smith, Michelle Dupuis, Rene Hull, Rocco Ferrera, Blair Rosen, and Leo Grady

Selection criterion or criteria	No. of patients	No. of patients with positive result, by virus detected									Percentage of patients with positive result
		EV	HSV	VZV	CMV	EBV	LAC	JC	WNV	SLE	
None (i.e., all patients)	2	18	1								14.3
EPD	2	14	1								7.8
EPD without altered mental status criterion	2	16	1								14.7
EPD without age criterion	2	14	1								8.6
Altered mental status and age >0.5 years only	2	16	1								7.4

- Enterovirus 72%
- Herpes simplex 15%
- Varicella-zoster 6%
- West Nile virus 4%

**NOTE.** The EPD comprised the following criteria: duration of illness >24 h; and ≥1 of the following: fever, seizures, focal neurological findings, abnormal CSF findings, and abnormal electroencephalographic or neuroimaging findings. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; EPD, encephalitis program definition; EV, enterovirus; HSV, herpes simplex virus; JC, Jamestown Canyon virus; LAC, LaCrosse virus; SLE, St. Louis Encephalitis virus; VZV, varicella-zoster virus; WNV, West Nile virus.

# Le infezioni virali del SNC

## Diagnosi differenziale:

### **Cause non infettive**

- Tumori intracranici
- Malattie autoimmuni (LES)
- Vasculiti
- Neoplasie (Leucemie, Linfomi, Carcinomi metastatici)
- Farmaci (Ibuprofene, altri FANS, anti-CD3, Cotrimoxazolo)

### **Cause infettive**

- Ascessi cerebrali
- Sifilide
- Tubercolosi
- Borreliosi
- Listeriosi
- Funghi (Cryptococcus)
- Protozoi (Toxoplasma)

# Le infezioni virali del SNC

## Terapia empirica:

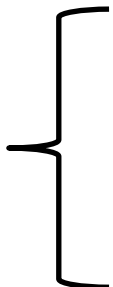
**Non esiste un trattamento specifico per molte infezioni virali del SNC**

- Un trattamento empirico anti HSV-1 con **Acyclovir** (10 mg/kg/8h EV) va iniziato il prima possibile in tutti i pazienti con sospetta encefalite (grado 1A) a causa dell'elevata mortalità e sequele conseguenti ad un inizio ritardato nella terapia di tale infezione
- Dal momento che altre situazioni cliniche potenzialmente trattabili (es. tubercolosi, stati confusionali da farmaci etc.) possono avere una presentazione simile alle infezioni virali del SNC, considerare sempre **possibili diagnosi alternative**

# Long-term Outcome of Patients Presenting With Acute Infectious Encephalitis of Various Causes in France

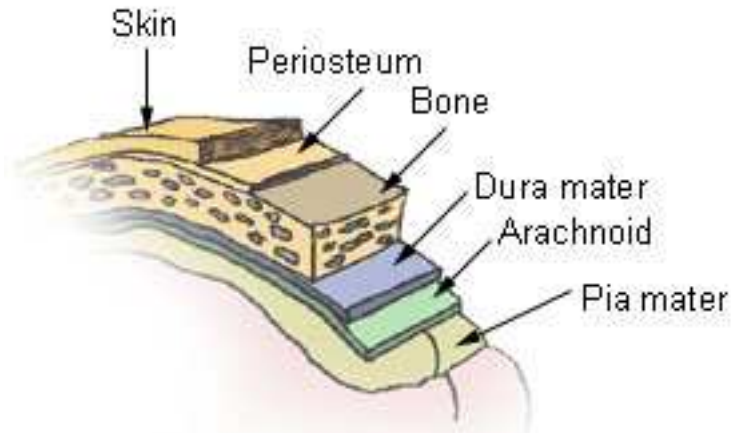
Alexandra Mailles, Thomas De Broucker, Pascale Costanzo, Laurent Martinez-Almoyna, Veronique Vaillant and Jean-Paul Stahl on behalf of the Steering Committee and Investigators Group

167 pazienti sopravvissuti ad un episodio di encefalite, 3 anni di follow-up:

- 108 pz. (61%) assenza di sequele
  - 31 pz. (18%) lieve deterioramento
  - 25 pz. (14%) grave deterioramento
  - 3 pz. (1%) stato vegetativo
- 
- Difficoltà di concentrazione (42%)
  - Alterazioni comportamentali (27%)
  - Disturbi del linguaggio (20%)
  - Perdita di memoria (19%)
  - Inabilità lavorativa (24%)

*Clinical Infectious Diseases 2012; 54:1455*

# Le meningiti batteriche



**Meninges of the CNS**

**La meningite** è definita come **un'infezione delle meningi** che si caratterizza per un numero anormale di globuli bianchi nel liquido cerebrospinale

- ~ 1.2 milioni di casi di meningiti batteriche ogni anno nel mondo
- ~ 135.000 decessi/anno (10<sup>^</sup> causa di morte per malattia infettiva nel mondo)

# Epidemiologia delle meningiti batteriche dell'adulto

La frequenza dei differenti patogeni in grado di provocare meningite varia a seconda del luogo di acquisizione dell'età

Distinguiamo

- **MENINGITI ACQUISTE IN COMUNITA'**
- **MENINGITI NOSOCOMIALI** (POST-CHIRURGICHE)
- **FORME RICORRENTI** (11.2% NOSOCOMIALI – 6.2% COMUNITARIE)

# Epidemiologia delle meningiti batteriche dell'adulto

## ▪ MENINGITI ACQUISTE IN COMUNITA'

Cambiamenti epidemiologici legati all'introduzione nell'infanzia dei **vaccini coniugati** verso *Haemophilus influenzae tipo b* e *Streptococcus pneumoniae*

- Incidenza complessiva da 2.0 → 1.38 casi/100.000
- Mediana d'incidenza da 30 → 42 anni
- Mortalità complessiva stabile: 15.7% → 14.3%
- Presenza di condizioni predisponenti 33% → 23%

*Thigpen MC et al. Bacterial meningitis in the United States, 1988-2007. N Engl J Med 2011; 364:2016*



# Epidemiologia delle meningiti batteriche dell'adulto

## ▪ **MENINGITI ACQUISTE IN COMUNITA'**

Nell'adulto l'incidenza di meningiti batteriche dipende dall'età

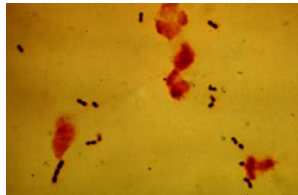
- 18-34 anni – 0.66 casi/100.000
- 35-49 anni – 0.95 casi/100.000
- 50-64 anni – 1.73 casi/100.000
- > 65 anni – 1.92 casi/100.000

*Thigpen MC et al. Bacterial meningitis in the United States, 1988-2007. N Engl J Med 2011; 364:2016*

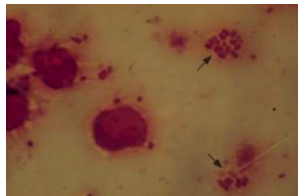
# Epidemiologia delle meningiti batteriche dell'adulto

## ▪ MENINGITI ACQUISTE IN COMUNITA'

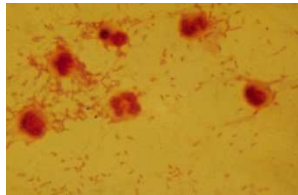
Frequenza relativa dei singoli agenti eziologici:



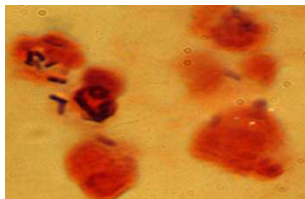
*Streptococcus pneumoniae* (50-70%)



*Neisseria meningitidis* (10-15%)



*Haemophilus influenzae tipo b* (6-10%)



*Listeria monocytogenes* (4-5%)

# Epidemiologia delle meningiti batteriche dell'adulto

## ▪ FATTORI DI RISCHIO

Esistono **tre principali meccanismi** in grado di determinare la comparsa di meningite batterica:

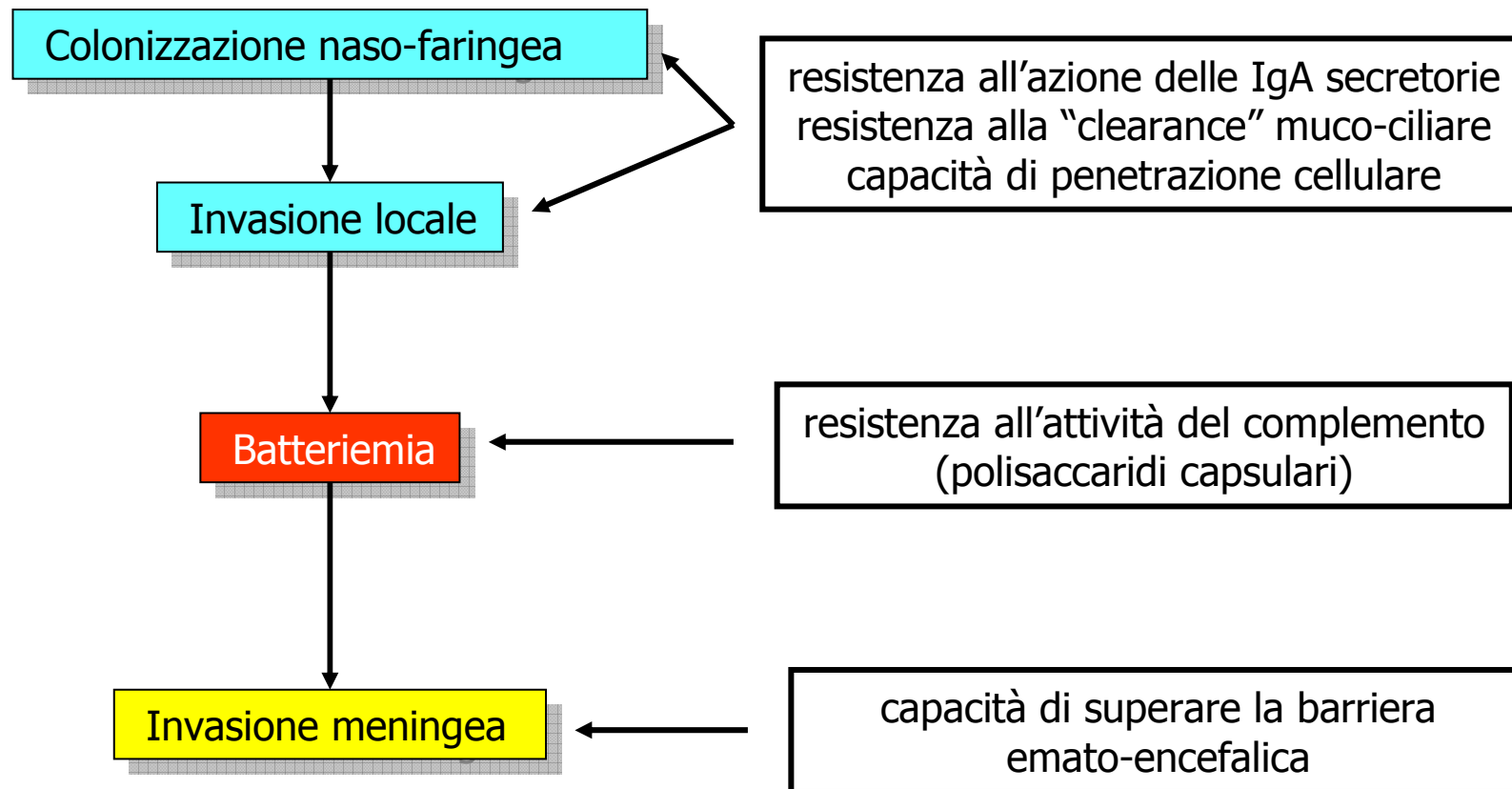
1. Colonizzazione del nasofaringe, con successiva invasione ematica, seguita dalla penetrazione nel SNC
2. Invasione del SNC in corso di batteriemia a partenza da un focolaio settico (es. endocardite)
3. Ingresso diretto nel SNC da focolai contigui (es. sinusiti, mastoiditi), traumi, interventi neurochirurgici, CSF shunts etc.

## Elementi caratteristici dei principali agenti eziologici di meningite batterica

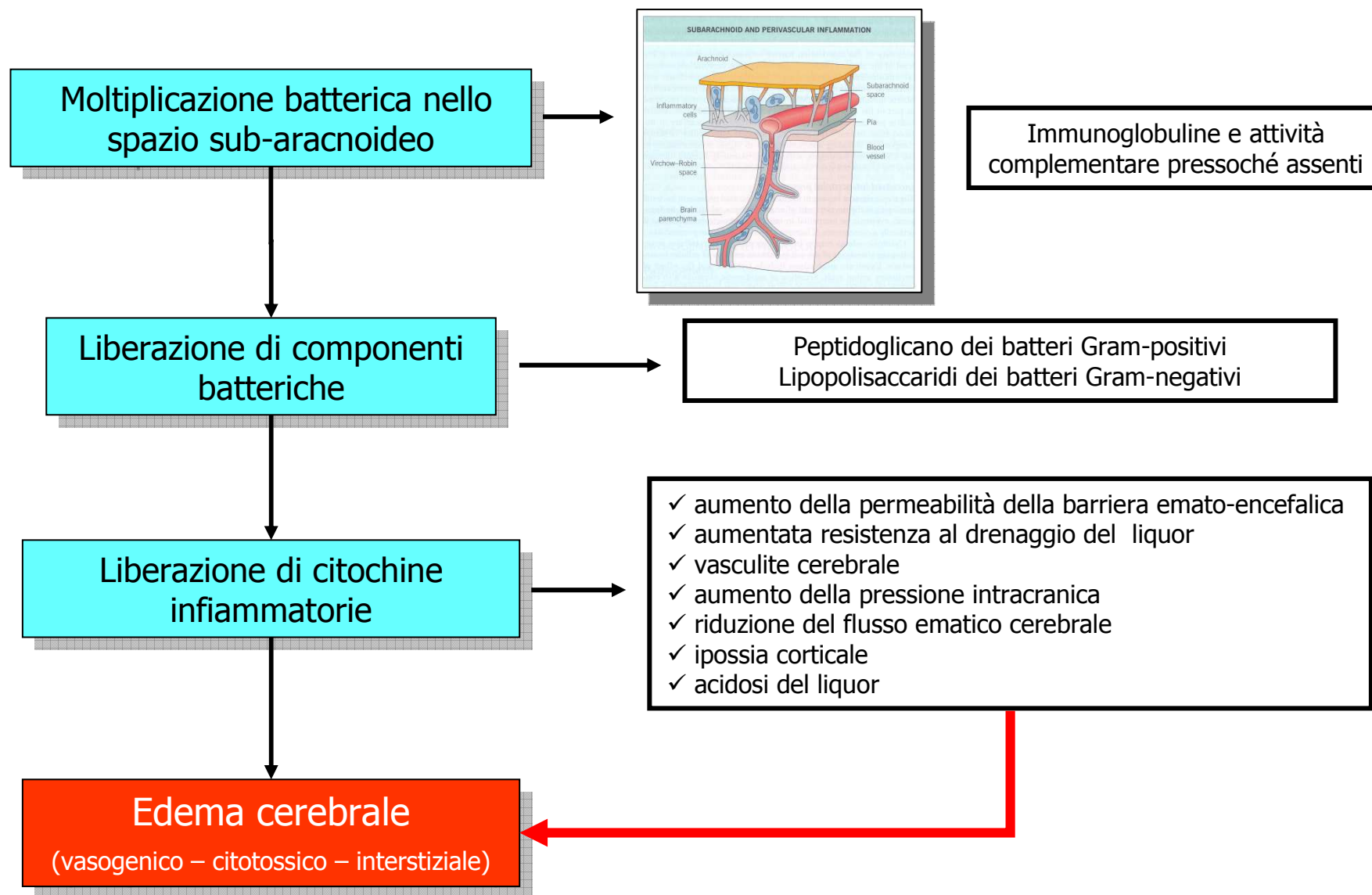
Microrganismo	Sito d'ingresso	Età	Fattori predisponenti
<i>Neisseria meningitidis</i>	Nasofaringe	< 50 anni	Generalmente nessuno, raramente deficit complemento
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nasofaringe, estensione diretta da focolai contigui (otiti, sinusiti) o da foci distanti	Tutte	Tutte le condizioni che predispongono a batteriemia pneumococcica, interruzioni lamina cribrosa, impianti cocleari, otorrea, fratture base cranica
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tratto gastrointestinale, placenta	Anziani e neonati	Difetti dell'immunità cellulo-mediata (glucocorticoidi, trapiantati) gravidanza, epatopatie croniche, alcolismo, neoplasie
Stafilococchi coagulasi negativi	Corpi estranei (devices)	Tutte	Neurochirurgia, corpi estranei, in particolare drenaggi ventricolari
<i>Staphylococcus aureus</i>	Batteriemia, corpi estranei, cute	Tutte	Endocardite, neurochirurgia, corpi estranei, celluliti, ulcere da decubito
Bacilli Gram-negativi	Variabile	Anziani e neonati	Neurochirurgia, drenaggi ventricolari, condizioni generali scadute
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nasofaringe, estensione diretta da focolai contigui	Adulti, bambini non vaccinati	Difetti dell'immunità umorale

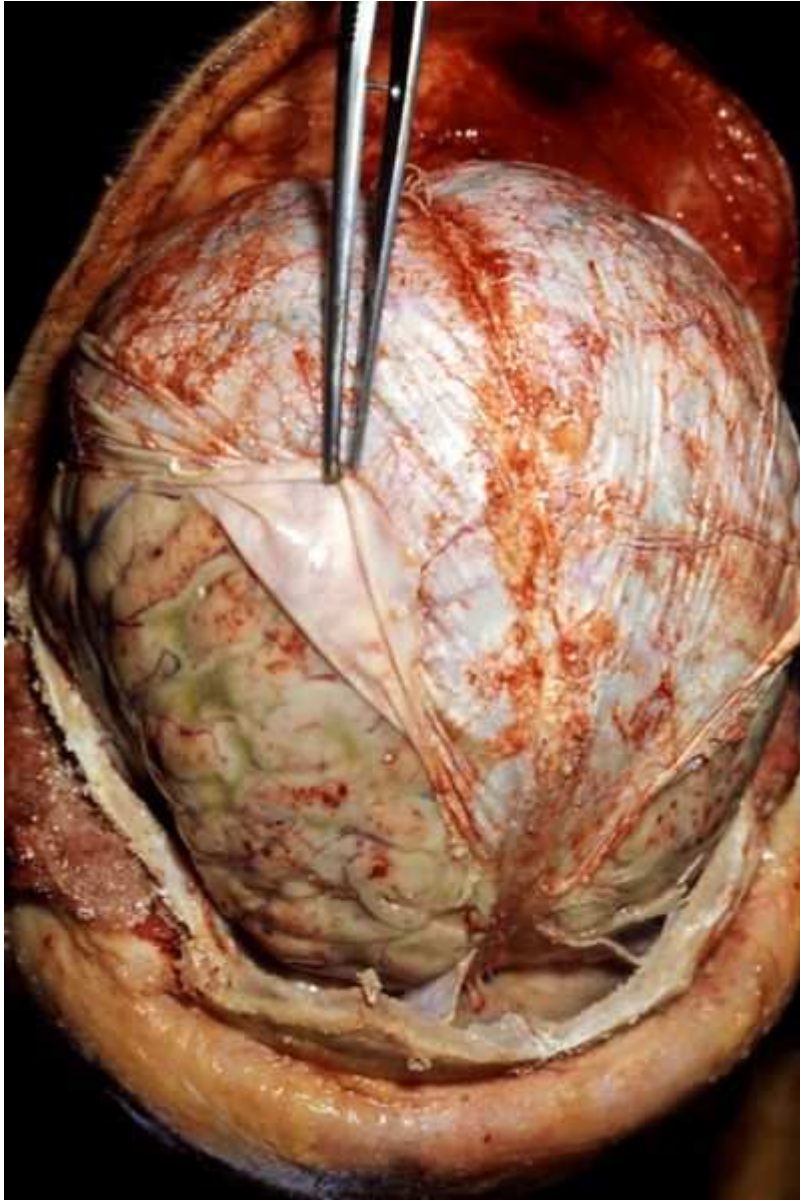
# Patogenesi delle meningiti batteriche

✓ **Complessa e definita solo parzialmente**



# Patogenesi delle meningiti batteriche





Reperto autoptico in un caso  
di meningite pneumococcica

Si nota l'edema delle leptomeneingi  
(Pia Madre – Aracnoide) e la presenza  
di multipli focolai emorragici

# Meningiti batteriche acute: aspetti clinici

Le **manifestazioni cliniche** sono attribuibili:

- ✓ allo stato settico → febbre, malessere generale
- ✓ all'infiammazione delle meningi → rigor nuchalis e altri segni meningei
- ✓ all'aumento della pressione endocranica → cefalea, vomito
- ✓ alle alterazioni della vascolarizzazione cerebrale → segni focali, convulsioni

## **Le meningiti batteriche acute:**

- ✓ Sono precedute da una **infezione delle alte vie respiratorie** nel 40% circa dei pazienti
- ✓ Nel 10-15% dei casi l'anamnesi è positiva per una patologia ben definita, spesso **un'otite media**
- ✓ Nel **25-75%** dei casi i sintomi meningei insorgono **rapidamente (entro 24 ore)**
- ✓ Negli altri casi la comparsa della sintomatologia è **piu' lenta (da 2 a 7 giorni)**



# Meningiti batteriche acute: aspetti clinici

## Presentazione clinica:

La classica triade delle meningite batterica acuta è caratterizzata da:

- Febbre → 95%
- Rigidità nucale → 88%
- Alterazione dello stato mentale → 78%

In una «review» su 696 casi di meningite batterica acquisita in comunità solo il 44% dei pazienti presentava la classica triade, ma quasi tutti (95%) presentavano all'esordio almeno due dei seguenti 4 sintomi: cefalea, febbre, rigidità nucale e alterazione dello stato di coscienza

*Van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004; 351-1849*

## Meningiti batteriche acute: aspetti clinici

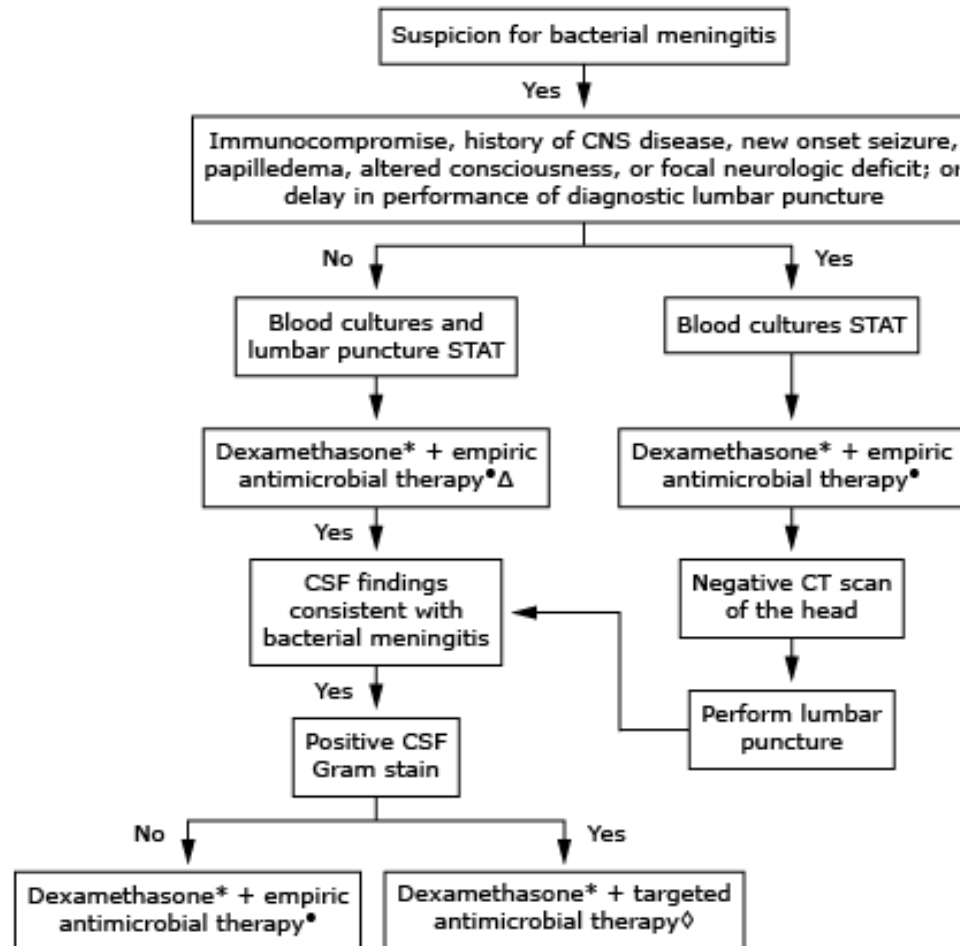


«Every patient with suspected meningitis should have CSF obtained unless lumbar puncture (LP) is contraindicated»

*Tunkel AR et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39:1267*



# Management algorithm for adults with suspected bacterial meningitis



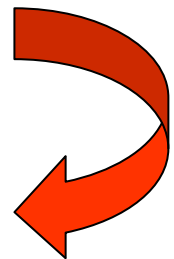
*Tunkel, AR, Hartman, BJ, Kaplan, SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39:1267*

# Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

Clinical Infectious Diseases 2004;39:1267-84

- **Liquor:** WBC > 500/mm<sup>3</sup>; predominanza neutrofila 80-95% casi; glucosio < 40% del glucosio ematico (80% sensibilità – 98% specificità); proteine aumentate nel 100% dei casi; **coltura** positiva nel 70-85% dei casi
- **Microscopico diretto:** diagnostico nel 60-90% dei casi (specificità > 97%)
  - 90% *Streptococcus pneumoniae*
  - 86% *Haemophilus influenzae*
  - 75% *Neisseria meningitidis*
  - 50% Bacilli Gram-negativi
  - 35% *Listeria monocytogenes*
- **Agglutinazione (test rapido per ricerca antigeni specifici)**
  - 78-100% *Haemophilus influenzae* (tipo b)
  - 67-100% *Streptococcus pneumoniae*
  - 69-100% *Streptococcus agalactiae*
  - 50-93 % *Neisseria meningitidis*
- **PCR (“primers” batterici ad ampio spettro):** sensibilità 100% - specificità 98.2% (valore predittivo positivo 98.2% - negativo 100%)

Nei pazienti con meningite e colture negative sensibilità solo del 7%



# Meningiti batteriche acute: aspetti clinici

## Prognosi:

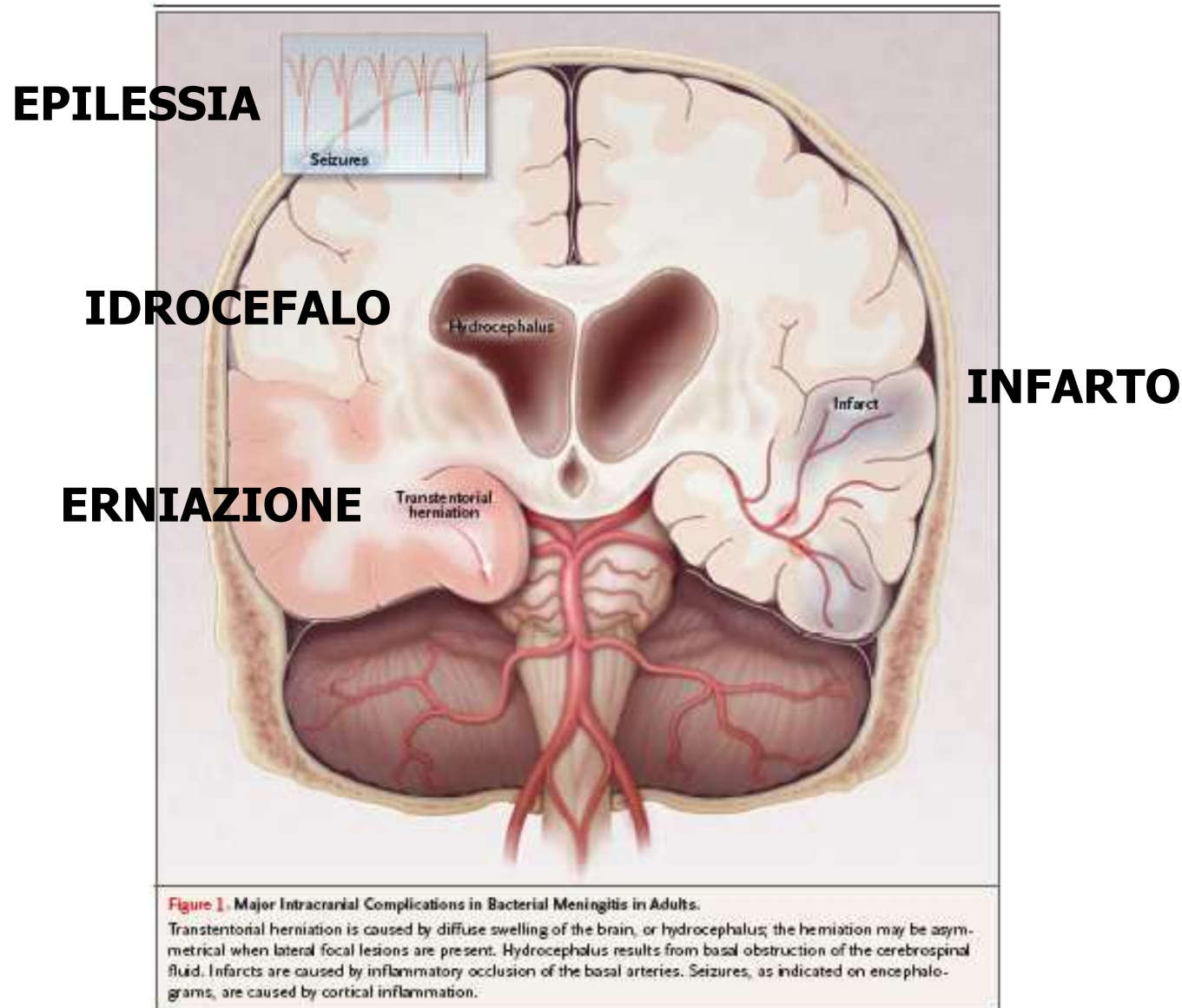
La mortalità dei casi non trattati è virtualmente del 100% e nei casi trattati, dipende dal patogeno e cresce linearmente con l'età:

- Mortalità complessiva negli adulti → 16.4%
- 18-34 anni → 8.9%
- > 65 anni → 22.7%
  
- *S. pneumoniae* → 20-30%
- *L. monocytogenes* → 15-30%
- *N. meningitidis* → 7-10%

*Thigpen MC et al. Bacterial meningitis in the United States, 1988-2007. N Engl J Med 2011; 364:2016*

*Van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004; 351:1849*

# Meningiti batteriche: complicanze



# Meningiti batteriche acute: aspetti clinici

## Fattori prognostici negativi:

Un modello prognostico derivato da una coorte di 176 adulti con meningite batterica, validato da una successiva coorte di 93 pazienti ha dimostrato che tre parametri clinici – **ipotensione, compromissione dello stato di coscienza e presenza di convulsioni** – sono indipendentemente associati a una prognosi peggiore (definita come mortalità ospedaliera o persistenza di deficit neurologici alla dimissione) e stratificato i pazienti in 3 gruppi:

- Basso rischio (nessun fattore di rischio) → 9% eventi avversi
- Rischio intermedio (un fattore di rischio) → 33% eventi avversi
- Rischio elevato (2-3 fattori di rischio) → 56% eventi avversi

*Aronin SI et al. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 1988; 129:862*

# Meningiti batteriche acute: aspetti clinici

## Principi generali di terapia:

- Il trattamento antibiotico deve essere iniziato **il prima possibile**, immediatamente dopo l'esecuzione della PL o subito dopo le emocolture se la PL deve essere preceduta dalla TC

### **Devono essere utilizzati:**

1. Antibiotici battericidi per via endovenosa (unica eccezione la rifampicina, quando indicata)
2. In grado di raggiungere adeguate concentrazioni nel CSF
3. Somministrati in base alle caratteristiche farmacodinamiche per ottimizzare l'efficacia battericida

*Sinner SW et al. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 2004; 18:581*



# Meningiti batteriche acute: terapia

**Table 4. Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition (A-III).**

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin <sup>a,b</sup>
2–50 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin <sup>a,b</sup>
>50 years	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus ampicillin plus a third-generation cephalosporin <sup>a,b</sup>
Head trauma		
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A $\beta$ -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin <sup>a</sup>
Penetrating trauma	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i> ), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i> ), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i> )	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
CSF shunt	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i> ), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i> ), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, <sup>c</sup> vancomycin plus ceftazidime, <sup>c</sup> or vancomycin plus meropenem <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ceftriaxone or cefotaxime.

<sup>b</sup> Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given.

<sup>c</sup> In infants and children, vancomycin alone is reasonable unless Gram stains reveal the presence of gram-negative bacilli.

# Meningiti batteriche acute: terapia

**Table 3. Recommendations for antimicrobial therapy in adult patients with presumptive pathogen identification by positive Gram stain.**

Microorganism	Recommended therapy	Alternative therapies
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin <sup>a,b</sup>	Meropenem (C-III), fluoroquinolone <sup>c</sup> (B-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Third-generation cephalosporin <sup>a</sup>	Penicillin G, ampicillin, chloramphenicol, fluoroquinolone, aztreonam
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin <sup>d</sup> or penicillin G <sup>d</sup>	Trimethoprim-sulfamethoxazole, meropenem (B-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicillin <sup>d</sup> or penicillin G <sup>d</sup>	Third-generation cephalosporin <sup>a</sup> (B-III)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Third-generation cephalosporin <sup>a</sup> (A-I)	Chloramphenicol, cefepime (A-I), meropenem (A-I), fluoroquinolone
<i>Escherichia coli</i>	Third-generation cephalosporin <sup>a</sup> (A-II)	Cefepime, meropenem, aztreonam, fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole

**NOTE.** All recommendations are A-III, unless otherwise indicated. In children, ampicillin is added to the standard therapeutic regimen of cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin when *L. monocytogenes* is considered and to an aminoglycoside if a gram-negative enteric pathogen is of concern.

<sup>a</sup> Ceftriaxone or cefotaxime.

<sup>b</sup> Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given (B-III).

<sup>c</sup> Gatifloxacin or moxifloxacin.

<sup>d</sup> Addition of an aminoglycoside should be considered.

**Table 8. Duration of antimicrobial therapy for bacterial meningitis based on isolated pathogen (A-III).**

Microorganism	Duration of therapy, days
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21
Aerobic gram-negative bacilli <sup>a</sup>	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥21

<sup>a</sup> Duration in the neonate is 2 weeks beyond the first sterile CSF culture or ≥3 weeks, whichever is longer.

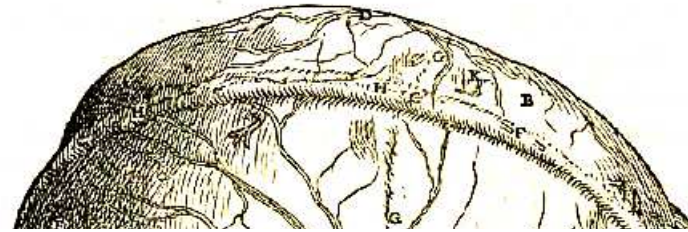
ANDREAE VESALII

BRUXELLENSIS, DE HUMANI CORPO-

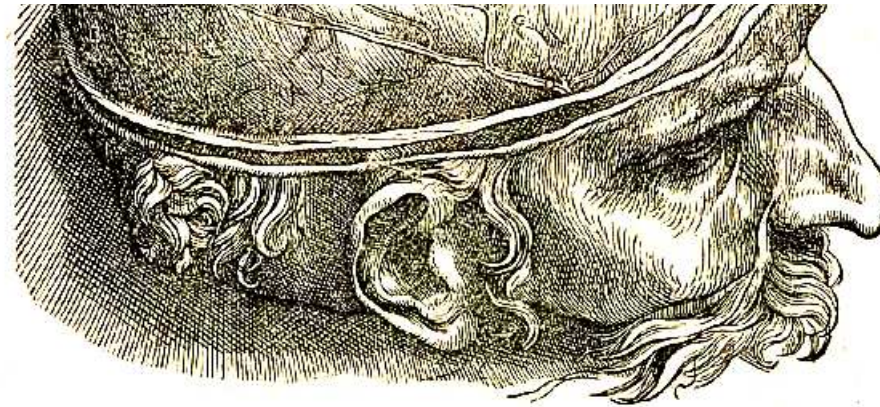
RIS FABRICA LIBER SEPTIMVS, CEREBRO ANI-

malis facultatis sedi & sensuum organis dedicatus, & mox in initio omnes  
propemodum ipsius figuras, uti & duo proximè præceden-  
tes libri, commonstrans.

PRIMA SEPTIMI LIBRI FIGVRA.



Grazie per l'attenzione





ERROR: undefined  
OFFENDING COMMAND: Paternoster\_Le

STACK:

```
(1)  
/Title  
( )  
/Subject  
(D:20121116110156+01'00')  
/ModDate  
( )  
/Keywords  
(PDFCreator Version 0.9.5)  
/Creator  
(D:20121116110156+01'00')  
/CreationDate  
(5317841)  
/Author  
-mark-
```