



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

Volume 12, n. 48

Rivista trimestrale  
Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12  
del 3 giugno 2002

## Infezioni polmonari

Organo ufficiale  
della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie  
Infantili (SIMRI)

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

La polmonite acquisita in comunità <

e le sue complicanze

Antibiotico-resistenza in Italia <

e le strategie per la sua gestione

La tubercolosi polmonare <

Le infezioni polmonari pneumococciche <

Impatto della resistenza ai macrolidi <  
di *Mycoplasma pneumoniae*  
sul trattamento delle infezioni respiratorie

Polmonite da *Pneumocystis* <



**INDICE**

## SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
La polmonite acquisita in comunità e le sue complicanze	5
<i>Community acquired pneumonia and its complications</i>	
<i>S. De Stefano, F. Patreschi, R. Cutrera, T. Salerno, L.L. Di Micco, F. Santamaria</i>	
Antibiotico-resistenza in Italia e le strategie per la sua gestione	19
<i>Antibiotic-resistance in Italy and strategies for its management</i>	
<i>F. Scaglione</i>	
La tubercolosi polmonare	23
<i>Pulmonary tuberculosis</i>	
<i>L. Lancellata, C. Marabotto, C. Scacchi, C. Russo, E. Vignati, A. Villani</i>	
Le infezioni polmonari pneumococciche	32
<i>Pneumococcal pulmonary infections</i>	
<i>A. Nucci, A. De Matteis, O. Varone, F. Lippi, C. Canessa, M. Resti, C. Azzari</i>	
Impatto della resistenza ai macrolidi di <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sul trattamento delle infezioni respiratorie	41
<i>Impact of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae on treatment of respiratory infection</i>	
<i>S. Esposito, C. Tagliabue, R. Tenconi, N. Principi</i>	
Polmonite da <i>Pneumocystis</i>	48
<i>Pneumocystis Pneumonia</i>	
<i>S. Chiurchiù, G. Bonatti, E. Manno, P. Rossi</i>	
Conferenze e meeting	59
<i>Conference and meeting</i>	
Sommario volume 12	62
<i>Volume n. 12 Summary</i>	
Indice degli Autori	64
<i>Authors Index</i>	
Indice delle parole chiave	66
<i>Keywords Index</i>	
Articoli del prossimo numero	70
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatria

**Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)**

**Volume 12, n. 48 - Dicembre 2012**

Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

*Direttore scientifico*

Renato Cutrera (Roma)

*Codirettori scientifici*

Francesca Santamaria (Napoli)

Luigi Terracciano (Milano)

*Segreteria scientifica*

Francesco Paolo Rossi (Roma)

*Comitato editoriale*

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Benevento)

Attilio Boner (Verona)

Fabio Cardinale (Bari)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Ahmad Kantar (Bergamo)

Mario La Rosa (Catania)

Fabio Midulla (Roma)

Giorgio Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Marcello Verini (Chieti)

*Gruppo Allergologia*

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

*Gruppo Disturbi respiratori nel sonno*

coord. Luigi Nespoli (Varese)

*Gruppo Educazione*

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie*

coord. Fabio Midulla (Roma)

*Gruppo Fisiopatologia respiratoria*

coord. Marcello Verini (Chieti)

*Gruppo Riabilitazione respiratoria*

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

*Gruppo Infettivologia*

coord. Mario Canciani (Udine)

*Direttore responsabile*

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2013 by Primula Multimedia  
Finito di stampare nel mese di marzo 2013

*Editore*

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

*Redazione*

Massimo Piccione

*Realizzazione Editoriale*

Primula Multimedia S.r.L.

*Stampa*

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



## Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

### DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea \_\_\_\_\_

Specializzazioni \_\_\_\_\_

Altri titoli \_\_\_\_\_

### CATEGORIA

Universitario                       Ospedaliero                       Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario               Professore Associato               Ricercatore               Altro \_\_\_\_\_

### QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello               Dirigente di 1° Livello               Altro \_\_\_\_\_

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data \_\_\_\_\_ Firma del Richiedente \_\_\_\_\_

Soci presentatori (cognome e nome) \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento  
(quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano  
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

Abbiamo dedicato questo fascicolo a “Le infezioni polmonari”, partendo dal presupposto che è fondamentale aggiornarsi continuamente sul comportamento pratico da seguire sia nel caso delle comuni polmoniti di comunità sia di fronte ad un paziente con un’infezione respiratoria più seria, anche se relativamente meno comune quale quella da *Pneumocystis carinii*.

Abbiamo chiesto ad alcuni esperti di aggiornarci sulla gestione in generale delle polmoniti, ed in particolare su quelle da *Streptococcus pneumoniae* e da *Mycoplasma pneumoniae*. Le polmoniti sono ancora la causa più frequente di morte al mondo nei primi anni di vita, la cui prevenzione, che rappresenta uno degli attuali obiettivi di salute pubblica mondiale, passa attraverso misure da seguire nei paesi sia in via di sviluppo sia occidentali.

Inoltre, il contributo richiesto ad un esperto farmacologo torna a nostro parere particolarmente utile e prezioso a noi pediatri se desideriamo orientarci in maniera più razionale (e meno pericolosa) nella scelta dei farmaci antibatterici.

Infine, importante ed utilissimo l’aggiornamento fornito sulla tubercolosi polmonare, sempre più presente nei nostri ambulatori e reparti di degenza: la gestione ottimale di questi malati, il cui numero sembra in preoccupante ascesa anche nella popolazione pediatrica, prevede una ideale condivisione di intenti tra il pediatra di famiglia e l’infettivologo e/o lo pneumologo pediatrico.

Buona lettura a tutti!

Francesca Santamaria  
santamar@unina.it



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME GENERALI

**Testo:** in lingua italiana o inglese, materialmente digitale, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome, l'indirizzo e l'e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

**Tabelle** devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

**Figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario,

non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

**Bibliografia:** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti, se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

*articoli e riviste:*

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

*libri:*

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

*capitoli di libri o atti di Congressi:*

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

**Dott. Renato Cutrera**  
**Direttore UOC Broncopneumologia**  
**Dipartimento di Medicina Pediatrica**  
**Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS**  
**Piazza Sant'Onofrio, 4**  
**00165 Roma**  
**cutrera@opbg.net**

### RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

### ABBONAMENTI

*Pneumologia Pediatrica* è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Primula Multimedia S.r.L.**  
**Via G. Ravizza, 22/b**  
**56121 Pisa - Loc. Ospedaletto**

Sara De Stefano<sup>1</sup>, Francesca Patreschi<sup>2</sup>, Renato Cutrera<sup>2</sup>, Teresa Salerno<sup>2</sup>, Laida Lisa Di Micco<sup>1</sup>,  
Francesca Santamaria<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli; <sup>2</sup> UOC Broncopneumologia,  
Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma

# La polmonite acquisita in comunità e le sue complicanze

## *Community acquired pneumonia and its complications*

**Parole chiave:** polmoniti acquisite in comunità, bambini, versamento pleurico, empiema, ascesso polmonare, antibiotici, virus, batteri

**Keywords:** *community acquired pneumonia, children, pleural effusion, empyema, lung abscess, antibiotics, viruses, bacteria*

**Riassunto.** Le polmoniti acquisite in comunità (CAP) rappresentano infezioni assai comuni in età pediatrica. Negli ultimi decenni, l'epidemiologia dell'infezione sta cambiando rapidamente per la comparsa di nuovi patogeni emergenti e la concomitante insorgenza di resistenza ai farmaci, elementi questi in grado di influenzare le scelte terapeutiche e di condizionare l'insorgenza di eventuali complicanze. La somministrazione precoce della terapia antibiotica modifica il decorso clinico della malattia, tuttavia l'agente eziologico viene isolato solo in una piccola percentuale di casi. Pertanto la terapia delle CAP nei bambini è empirica, basandosi sull'eziologia valutata in base all'età. La revisione riassume gli aggiornamenti più recenti relativi alla gestione clinica e al trattamento delle polmoniti acquisite in comunità in pazienti pediatrici dai tre mesi di vita in poi. Si parlerà anche della gestione delle principali complicanze generali e specifiche legate alle CAP e del loro trattamento, facendo riferimento alle Linee Guida più aggiornate.

*Accettato per la pubblicazione il 14 dicembre 2012.*

Corrispondenza: Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II",  
Via Pansini 5, 80131 Napoli  
e-mail santamar@unina.it

## Introduzione

In età pediatrica, le polmoniti acquisite in comunità (CAP) sono definite clinicamente dalla presenza di segni e sintomi d'infezione delle basse vie aeree, contratti al di fuori dell'ospedale in pazienti precedentemente sani. Attualmente le CAP rappresentano le infezioni più comuni anche nei paesi industrializzati, riguardando in media 33 su 10.000 pazienti da 0 a 5 anni e 14,5 su 10.000 pazienti da 0 a 16 anni [1-2]. Negli ultimi decenni, l'epidemiologia della CAP sta cambiando rapidamente a causa dell'immunizzazione attiva verso ceppi batterici specifici, per la comparsa di nuovi patogeni emergenti e la concomitante insorgenza di resistenza ai farmaci. Fattori di rischio associati allo sviluppo di CAP sono rappresentati dal sesso

maschile [2], dall'uso di farmaci antiacidi per il reflusso [3], dal clima [1, 4], dalla malnutrizione e da un basso livello socio-culturale [4].

L'esposizione a fumo passivo e una preesistente diagnosi di asma, sono ulteriori fattori favorenti l'insorgenza di CAP. Scopo di questo documento è quello di riassumere gli aggiornamenti più recenti relativi alla gestione clinica e al trattamento delle CAP in pazienti pediatrici dai tre mesi di vita in poi, escludendo i pazienti immunocompromessi, i soggetti in ventilazione meccanica domiciliare e quelli affetti da malattie croniche (per es. fibrosi cistica, cardiopatie, diabete, etc.). Inoltre affronteremo la gestione delle principali complicanze generali e specifiche legate alle CAP e il loro trattamento. Si farà

riferimento alle Linee Guida della British Thoracic Society del 2011, della Infectious Diseases Society of America (IDSA) del 2011, e alle Linee Guida della British Thoracic Society del 2005 per il trattamento delle complicanze [4-6].

## Eziologia

A tutte le età, una corretta definizione eziologica delle CAP è resa complessa dalla difficoltà nell'identificare l'agente patogeno, in quanto ciò richiederebbe indagini invasive, spesso non giustificate dall'andamento per lo più favorevole della malattia. In età pediatrica è dimostrato che infezioni miste, virali e batteriche, sono riscontrate in circa un terzo dei casi di CAP [7-8] e, nella maggior parte dei casi, l'agente patogeno non viene identificato [4-5].

Tuttavia, alcune generalizzazioni circa l'eziologia delle CAP, sono possibili in relazione all'età dei pazienti. Un'eziologia virale può rappresentare l'unica causa d'infezione in bambini con meno di due anni di vita in più del 50% dei casi. Nei bambini più grandi, quando si sospetta una causa batterica, *Streptococcus pneumoniae* è il germe più comunemente isolato, seguito da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* [4-5]. Lo *Streptococcus pneumoniae* è la causa più comune di polmonite batterica durante l'infanzia, essendo responsabile di circa un terzo delle polmoniti radiologicamente documentate nei pazienti di età inferiore a 2 anni, tuttavia difficilmente si identifica all'emocoltura o alla coltura dell'essudato pleurico [4-5, 9]. Lo streptococco di gruppo A e lo *Stafilococcus aureus* possono provocare possibili complicanze settiche (empiema), tali da richiedere il ricovero presso l'unità di terapia intensiva [4, 10]. Altri batteri meno coinvolti nella patogenesi delle CAP sono *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* [4-5]. Tra i virus circolanti nei mesi invernali, il principale responsabile di CAP è il virus respiratorio sinciziale (RSV), anche se i virus parainfluenzale e l'influenzale sono abitualmente riscontrati in proporzioni simili in bambini con CAP [4-5], mentre l'adenovirus è l'agente causale più frequente nei restanti mesi dell'anno [11]. Diversi nuovi virus sono stati identificati e associati alle CAP. In uno studio israeliano condotto su 608 bambini di età inferiore a cinque anni, il *Metapneumovirus* umano è stato identificato nell'8,3% dei casi di CAP [12], mentre un lavoro effettuato in Corea individua *Bocavirus* e *Coronavirus* come agenti eziologici di

CAP nel 15,2% e nell'1,5%, rispettivamente dei casi studiati [13]. Nel complesso, l'eziologia virale rappresenta tra il 30-67% dei casi CAP in età pediatrica, ed è più frequente nei bambini di età inferiore ad un anno, rispetto a quelli di età superiore ai due anni (77% versus 59%, rispettivamente) [7, 9]. Tra i germi atipici, prevalenti in età scolare, ritroviamo il *Mycoplasma* e la *Chlamydia pneumoniae*, in grado di dare infezione anche nei bambini tra i due e i cinque anni [14]. Infine segnaliamo la *Simkania negevensis*, un organismo simile alla *Chlamydia*, isolato frequentemente dalle secrezioni nasali di bambini con CAP, anche se studi basati sulla ricerca di anticorpi specifici, suggeriscono che esso raramente può essere implicato nella patogenesi della CAP [15].

## Approccio diagnostico

### La clinica

L'anamnesi iniziale dovrebbe comprendere: età del bambino, l'esistenza di un episodio recente di infezione delle vie aeree superiori, lo stato di immunizzazione nei confronti di *Streptococcus pneumoniae* e del virus influenzale, l'eventuale esposizione al micobatterio tubercolare, oltre che l'identificazione di fattori di rischio esistenti e di comorbilità [4].

I bambini con CAP possono presentare: febbre, tachipnea (*Tabella 1*), dispnea, tosse, respiro sibilante o dolore toracico. Possono inoltre essere presenti sintomi non strettamente legati alle vie respiratorie: sonnolenza, inappetenza, vomito, diarrea, dolori addominali, irritabilità e segni di disidratazione. I sintomi clinici variano in base all'età, e non sempre sono specifici per porre diagnosi [4]. Tra i reperti ascoltatori di più frequente riscontro, i rantoli crepitanti e il soffio bronchiale, quando presenti, hanno una sensibilità del 75% e una specificità del 57% per la diagnosi di CAP [4, 16]. Tachipnea e respiro sibilante sono segni più specifici di CAP

**Tabella 1** Definizione di tachipnea in base all'età. Adattata da criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Età	Frequenza respiratoria (atti / minuto)
0-2 mesi	> 60
2-12 mesi	> 50
1-5 anni	> 40
> 5 anni	> 20

se associati a ipossiemia [4]. Per quanto riguarda l'eziologia, non c'è modo di distinguere con certezza tra le forme batteriche, le virali o le infezioni miste, in quanto la clinica da sola non orienta. Tuttavia, una CAP batterica va sempre sospettata in caso il bambino presenti febbre continua o remittente maggiore a 38,5 °C ed in presenza di tachipnea e rientramenti intercostali [4-5], mentre la presenza di respiro sibilante rende più verosimile un'eziologia virale o da *Mycoplasma pneumoniae*. Secondo le Linee Guida del Cincinnati Children Hospital, in presenza di tachipnea, ipossiemia e alitamento dalle pinne nasali in un lattante fino a dodici mesi di vita, la diagnosi di CAP diventa altrettanto probabile, mentre non vi sarebbe sufficiente evidenza per fare diagnosi sulla base di tali sintomi o di un'associazione di sintomi in bambini più grandi [17]. Infine, la diagnosi di CAP diventa improbabile in assenza del sintomo dispnea o del sospetto clinico da parte del pediatra che visita il paziente [18].

### L'Imaging

La radiografia a raggi x (rx) del torace non va eseguita in bambini con sintomi e segni di CAP non ricoverati in ospedale, di conseguenza non è eseguita di routine. Essa non è utile per stabilire l'eziologia virale o batterica dell'infezione, né per migliorare la gestione clinica dei pazienti [19]. Inoltre la radiografia laterale non è necessaria per la diagnosi poiché espone a radiazioni e non deve essere eseguita routinariamente [4-5]. La radiografia è indicata in tutti i casi di pazienti con febbre di origine sconosciuta nel sospetto di CAP, o in presenza di sintomi clinici ambigui, se si sospettino complicanze, o infine in caso di polmoniti dal decorso protratto o che non rispondano al trattamento [4] (Figura 1). Nel follow-up, la radiografia non è richiesta nei pazienti che sono stati precedentemente in buona salute e che abbiano risposto alla terapia, ma dovrebbe essere considerata in quelli con evidenza radiografica di un addensamento tondeggiante, di collasso lobare o nei pazienti con persistenza dei sintomi nonostante la terapia [20].

### Il laboratorio

Per i bambini con CAP assistiti a casa non vi è indicazione ad effettuare alcuna indagine specifica. In caso di ospedalizzazione, la pulsossimetria misurata per un periodo uguale o superiore ai trenta secondi è indicata per valutare i livelli di ossigenazione

arteriosa [4]. Il dosaggio degli elettroliti e dell'azoto ureico può essere indicato nei pazienti con infezione grave o che mostrino segni di disidratazione nel sospetto di sindrome da inappropriata secrezione di vasopressina (*AntiDiuretic Hormone, ADH*) [4]. L'intradermoreazione di Mantoux andrà sempre effettuata nei soggetti in cui si sospetti l'esposizione al micobatterio.

Gli indici di flogosi (emocromo, velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (*Polymerase Chain Reaction, PCR*)), non sono di utilità clinica nel distinguere l'eziologia virale o batterica e non dovrebbero essere eseguiti regolarmente. Una diagnosi microbiologica deve essere ricercata nei bambini con polmonite grave tale da richiedere ricovero in terapia intensiva o in quelli con un quadro di CAP complicata, in tutti gli altri casi, non è indicata [4-5]. L'emocoltura dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti ricoverati con sospetta polmonite batterica, anche se è un esame caratterizzato da bassa sensibilità con riscontro di positività in meno del 10% dei casi [4-5]. L'aspirato nasofaringeo o l'esecuzione di tamponi nasali sono utili per l'identificazione mediante PCR e/o immunofluorescenza dei diversi virus respiratori soprattutto ai fini dell'isolamento del paziente e della prevenzione di contagi nosocomiali. La sierologia per *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e virus respiratori non è utile durante la fase acuta dell'infezione, in quanto la risposta è tardiva, tuttavia permette una diagnosi retrospettiva. Le agglutinine a freddo, sebbene caratterizzate da una bassa sensibilità, possono essere di ausilio per un orientamento terapeutico in fase iniziale [4].



**Figura 1** Addensamento bilaterale (lobo medio, lobo inferiore sinistro) in bambina di sette anni con storia di polmoniti ricorrenti.

L'antigene polisaccaridico urinario dello pneumococco, quando assente nei bambini grandi, ha valore predittivo negativo per infezione, mentre non andrebbe ricercato nei bambini più piccoli, in quanto un risultato positivo è troppo aspecifico e può riflettere lo stato di portatore [4-5].

Infine, in presenza di versamento pleurico, è necessario eseguire la toracentesi per la valutazione microscopica, la coltura dell'essudato e la ricerca dell'antigene pneumococcico mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR) [21].

### Indicazioni al ricovero e al trasferimento in terapia intensiva

Per i pazienti con più di tre mesi di vita le indicazioni al ricovero sono:

- ipossiemia ( $\text{SaO}_2 < 92\%$ );
- gravità clinica (*Tabella 2*);
- ansia genitoriale/incapacità di gestione a domicilio;
- fattori di rischio pre-esistenti (immunodeficit/cardiopatie/pneumopatie);
- pianto anormale/insufficiente risposta alla sti-

molazione;

- murmure vescicolare ridotto o assente, con ottusità alla percussione del torace;
- fallimento del trattamento antibiotico ambulatoriale.

Il trasferimento in terapia intensiva andrà previsto in caso d'incapacità da parte del paziente a mantenere livelli di saturazione stabilmente maggiori al 92% con una  $\text{FiO}_2$  di 0,6. Altre condizioni sono rappresentate dallo stato di shock, dal grave distress respiratorio con esaurimento muscolare, dalle apnee, dall'insufficienza respiratoria severa tale da richiedere l'ausilio della ventilazione assistita o in caso si sospetti una complicanza settica [4].

### Terapia

#### Introduzione

La gestione della terapia di un bambino con CAP implica numerose considerazioni:

- se iniziare una terapia antibiotica;
- quale antibiotico usare e attraverso quale via di somministrazione;
- quando modificare la terapia antibiotica per via

**Tabella 2** Valutazione della gravità dell'impegno respiratorio in pazienti con polmoniti acquisite in comunità.

	Lieve-moderato	Severo
Lattanti	Temperatura < 38,5 °C	Temperatura > 38,5 °C
	Frequenza respiratoria < 50 atti/minuto	Frequenza respiratoria > 70 atti/minuto
	Lievi rientramenti	Rientramenti moderati-gravi
	Alimentazione possibile	Difficoltà di alimentazione
		Alitamento dalle pinne nasali
		Cianosi
		Apnee intermittenti
		Grunting
		Tachicardia (per il livello di febbre)
	Tempo di riempimento capillare ≥ 2 secondo	
Bambini grandi	Temperatura < 38,5 °C	Temperatura > 38,5 °C
	Frequenza respiratoria < 50 atti/minuto	Frequenza respiratoria > 50 atti/minuto
	Lieve affanno	Grave difficoltà nella respirazione
	Assenza di vomito	Disidratazione
		Alitamento dalle pinne nasali
		Cianosi
		Grunting
		Tachicardia (per il livello di febbre)
		Tempo di riempimento capillare ≥ 2 secondi

orale dopo averla iniziata per via endovenosa;

- per quanto tempo effettuare il trattamento.

Una delle questioni più complesse riguarda l'indicazione a somministrare o meno gli antibiotici a un bambino con CAP, data la difficoltà nel distinguere le forme batteriche da quelle virali.

Le resistenze batteriche agli antibiotici sono in incremento e ciò proprio a causa del loro uso indiscriminato. Tuttavia, poiché la diagnosi eziologica è spesso misconosciuta e data l'elevata frequenza d'infezioni miste, tutti i bambini con polmonite accertata dovrebbero essere trattati con terapia antibiotica [4]. I bambini di età inferiore a due anni che si presentino con sintomi di entità lieve-moderata delle basse vie aeree, non devono essere abitualmente trattati con terapia antibiotica, ma piuttosto dovrebbero essere osservati a breve termine. L'anamnesi positiva per vaccinazione antipneumococcica supporta tale decisione [4]. La scelta dell'antibiotico è condizionata dall'epidemiologia, quindi dalla distribuzione geografica degli agenti infettivi, dalla prevalenza di farmaco resistenza, dalla gravità del quadro clinico e dall'età del paziente [4, 22-26].

#### CAP trattate a domicilio

In tutti i bambini precedentemente sani, immunocompetenti, con un quadro di polmonite di entità lieve-moderata, l'antibiotico di prima scelta è l'amoxicillina ad alte dosi (90 mg/kg/die) per sette-dieci giorni [4, 22-28]. Tale antibiotico è efficace contro la gran parte dei patogeni causa di CAP, è ben tollerato ed è economico. Per alte dosi di amoxicillina la somministrazione ogni dodici ore è considerata efficace [29]. In alternativa si possono utilizzare l'amoxicillina associata ad acido clavulanico, l'azitromicina, il cefaclor, la claritromicina e l'eritromicina [4].

L'associazione con il macrolide deve essere considerata a qualsiasi età se non si ottenga risposta con la terapia di prima scelta, o se si sospetti una polmonite da *Mycoplasma* o *Chlamydia pneumoniae* o in tutte le forme più gravi [4, 22]. In passato si riteneva che le forme da *Chlamydia* e *Mycoplasma pneumoniae* prevalessero nell'età scolare. In realtà alcuni autori hanno dimostrato pari incidenza in gruppi di bambini tra i tre e i dodici anni [4, 22, 30-31]. È inoltre ampiamente dimostrata pari efficacia dei diversi tipi di macrolide, sebbene la claritromicina sia maggiormente tollerata dell'eritromicina [4]. La via orale è indicata e sicu-

ra e si deve prediligere in tutte le forme [4].

#### CAP trattate a ricovero

Le forme lievi e moderate di CAP sono più frequentemente virali, maggiormente nel primo anno di vita, mentre la maggior parte delle forme gravi di CAP sono batteriche.

In particolare lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* e lo *Stafilococcus aureus* sono i più frequenti batteri isolati nelle forme gravi di CAP, sebbene siano stati anche non di rado riscontrati lo *Streptococcus pyogenes* e batteri enterici Gram negativi. È stata anche dimostrata la correlazione tra batteri atipici e forme di CAP complicate, così com'è anche stato dimostrato che il virus influenzale e il virus respiratorio sinciziale sono frequentemente causa di polmoniti gravi e di complicanze [32]. Ne deriva che, nella pratica clinica, la diagnosi eziologica è complessa ed è molto frequente il riscontro di coinfezioni batteriche e virali. Pertanto, particolarmente nelle forme gravi, la terapia antibiotica deve essere sempre prescritta.

Nei bambini immunocompetenti che necessitano di terapia antibiotica endovenosa gli antibiotici utilizzati comprendono l'ampicillina, l'amoxicillina, l'amoxicillina clavulanato, il cefuroxime, il cefotaxime, il ceftriaxone. La scelta verrà indirizzata dalle indagini microbiologiche eseguite [4, 28].

Lo schema terapeutico suggerito è rappresentato dalla somministrazione iniziale endovenosa di cefuroxime, cefotaxime, o ceftriaxone fino al raggiungimento dell'apiressia, seguito dal passaggio alla terapia orale con amoxicillina-clavulanato o acetoxetilcefuroxima per un totale di dieci-quattordici giorni in associazione a eritromicina o claritromicina per dieci-quattordici giorni o azitromicina per tre-cinque giorni [32].

Nel caso in cui si sospetti un'infezione da *Stafilococcus aureus*, vanno considerati l'oxacillina, la clindamicina e la vancomicina, quest'ultima nelle aree geografiche in cui è isolato lo *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) [4, 28, 32].

#### Durata del trattamento e follow-up

Nelle CAP non complicate la terapia deve essere protratta per sette-dieci giorni, sebbene non esistano studi controllati che indichino la durata ideale del trattamento. Il *follow-up* va eseguito dopo 48-72 ore dall'inizio della terapia. In caso di persistenza dei sintomi andranno considerate varie evenienze: farmaco resistenza; dose inappropriata di farmaco; insorgenza di complicanze (empiema o ascesso); presenza di patologia sottostante (per

esempio: immunodepressione, fibrosi cistica). Andrà effettuata la radiografia del torace e, in caso di sospetto ascesso, andrà eseguito approfondimento diagnostico con tomografia computerizzata del polmone.

Ovviamente verrà anche modificata la terapia con associazione antibiotica e/o sostituzione della molecola precedentemente somministrata [4, 23, 25].

#### Via di somministrazione

L'efficacia della terapia antibiotica per via orale è sovrapponibile a quella per via endovenosa. Quest'ultima va considerata in caso d'impossibilità a somministrare la terapia *per os* per presenza di vomito o distress respiratorio o in caso di sepsi o polmoniti con complicanze. Qualora venisse iniziata terapia per via endovenosa, quest'ultima potrà essere sostituita con la via orale non appena si riscontri un miglioramento clinico [4, 32].

### Misure di supporto

#### Ossigenoterapia

In età pediatrica, soprattutto nel primo anno di vita, in caso d'ipossia la cianosi può apparire tardivamente e l'unico segno può essere rappresentato da uno stato di agitazione [4].

L'OMS suggerisce di somministrare ossigeno ( $O_2$ ) a tutti i bambini con CAP gravi, in presenza di rientramenti intercostali profondi o frequenza respiratoria maggiore a 70 atti al minuto [33].

Se disponibile, tutti i bambini ricoverati per CAP devono eseguire monitoraggio della saturazione di  $O_2$  e, in caso di valori inferiori al 92% in aria ambiente, deve essere iniziata ossigenoterapia mediante nasocannule, maschera o cappa di Hood al fine di mantenere una saturazione arteriosa di ossigeno ( $SaO_2$ ) maggiore al 92% [4].

Non esistono indicazioni specifiche in Letteratura riguardo alla migliore modalità di somministrazione, pertanto ciò potrà essere stabilito in base alla *compliance* del paziente.

La somministrazione mediante nasocannule è usualmente la più tollerata, ma è necessario ricordare che con questo metodo non si deve superare un flusso di  $O_2$  pari a tre litri al minuto nel neonato e sei litri al minuto nel bambino e che sopra i quattro litri al minuto è sempre necessaria l'umidificazione. L'uso della cappelletta di Hood è ideale nei bambini più piccoli, il flusso di  $O_2$  deve essere elevato ed è necessario rilevare costantemente la frazione

inspirata di ossigeno ( $FiO_2$ ).

In caso di ossigenoterapia dovrà essere eseguito un monitoraggio continuo di  $SaO_2$ , frequenza respiratoria e frequenza cardiaca [4]. L'erogazione di  $O_2$  deve essere discontinua quando le condizioni cliniche iniziano a migliorare e il valore di  $SaO_2$  in aria ambiente è circa al 90% [4, 32].

#### Alimentazione enterale e fluidoterapia

La regolare alimentazione e l'allattamento al seno devono essere sempre incoraggiati cercando di garantire un apporto calorico minimo di 50-60 Kcal/Kg/die [4]. Tuttavia, nei casi in cui l'aumentata fatica respiratoria non permetta un adeguato nutrimento o gli accessi di tosse siano molto frequenti e associati al vomito con il rischio d'inalazione, può essere indicato eseguire un'alimentazione enterale continua mediante sondino naso gastrico.

Indicazioni alla fluidoterapia in presenza di polmonite sono lo stato di *shock* ipovolemico e l'impossibilità a tollerare l'alimentazione enterale. Prima di somministrare fluidi per via endovenosa, è sempre necessario dosare elettroliti ed urea per il rischio di insorgenza della sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) in corso di polmoniti gravi o complicate. In tali casi è necessario ridurre la somministrazione di liquidi del 40-60% rispetto ai valori normalmente richiesti [22, 34].

#### Antipiretici e analgesici

La terapia antipiretica con paracetamolo e ibuprofene è indicata in caso di temperatura corporea maggiore di 39 °C e in caso di rischio di convulsioni febbrili [22].

Il dolore, sintomo frequentemente associato alla polmonite per l'interessamento pleurico, può ulteriormente compromettere la funzionalità respiratoria e deve sempre essere controllato da terapia analgesica [4, 22]. Il farmaco più appropriato è il paracetamolo alla dose di 15 mg/kg/dose ripetibile ogni quattro-sei ore. Se non sufficiente può essere somministrato in combinazione alla codeina alla dose di 0,5 mg/kg/dose ripetibile ogni otto ore.

#### Fisioterapia

Non esistono evidenze che supportino il ricorso alla fisioterapia respiratoria in corso di CAP. In caso di distress respiratorio può tuttavia essere utile assumere una posizione semiseduta al fine di

garantire una migliore espansione polmonare [4]. Non ci sono inoltre evidenze che motivino l'uso di mucolitici, sedativi della tosse, broncodilatatori e steroidi per via inalatoria.

## Complicanze generali

### Premessa

La persistenza della febbre, nonostante un adeguato trattamento antibiotico, deve sempre indurre il sospetto di una complicanza.

### Versamento pleurico ed empiema

Sebbene ancora relativamente poco frequente, l'incidenza del versamento e dell'empiema pleurico è stata descritta in incremento sia in Gran Bretagna che negli USA [6, 35-36] e, sebbene si associ a un bassissimo grado di mortalità, si tratta di un evento che risulta causa di un significativo incremento della morbilità [37]. Tale condizione è attualmente riscontrabile nel 40% dei pazienti con polmonite batterica e si manifesta con maggior frequenza nel sesso maschile [32]. Usualmente si distinguono tre fasi nella formazione del versamento pleurico:

- fase essudativa, durante la quale nella cavità pleurica si accumula liquido contenente globuli bianchi;
- fase fibrino-purulenta, durante la quale si deposita fibrina con conseguente formazione di trabecolature e concamerazioni, aumento di densità del liquido e iniziale accumulo di essudato infiammatorio;
- fase di organizzazione con infiltrazione di fibroblasti nello spazio pleurico e conseguente ispessimento e perdita di elasticità della pleura.

Il meccanismo patogenetico è legato all'infezione che provoca infiammazione, aumento di permeabilità vascolare con migrazione delle cellule infiammatorie e alterazione dell'equilibrio esistente tra formazione di liquido pleurico (normalmente pari a 0,3 mL/kg di peso corporeo) e meccanismi di drenaggio dello stesso. Fattori predisponenti sono rappresentati da una condizione d'immunodepressione, inalazione di corpo estraneo, traumi, interventi chirurgici. L'agente etiologico viene isolato in una percentuale variabile dall'8 al 76% dei casi di pleuropolmonite, in base all'uso precoce della terapia antibiotica e alle diverse tecniche di isolamento disponibili [6].

Il microrganismo più frequentemente isolato è lo *Streptococcus pneumoniae*, seguito dallo *Stafilococcus*

*aureus*. Altri batteri coinvolti sono lo *Streptococcus pyogenes*, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b, il *Mycoplasma pneumoniae*, lo *Pseudomonas aeruginosa*, più raramente la *Klebsiella*, gli enterobatteri, il *Proteus*, la *Salmonella*, la *Yersinia* [6]. Anche la polmonite da *Mycoplasma* può associarsi a versamento pleurico, così come la *Legionella* e le infezioni virali, in particolare l'*Adenovirus* e i virus influenzali che frequentemente sono causa di versamenti di minore entità [6]. Infine il micobatterio tubercolare può causare empiema, di solito bilaterale.

Tutti i bambini con versamento pleurico o empiema devono essere ricoverati. Clinicamente si tratta di pazienti con condizioni generali più compromesse rispetto a bambini con semplice CAP e spesso presentano dolore toracico assumendo posizioni antalgiche. Inoltre, come già sottolineato in più occasioni, se un bambino trattato per polmonite rimane febbrile dopo 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica, andrà esclusa la presenza di un versamento tramite l'esecuzione di una radiografia del torace. La prognosi dei bambini con pleuropolmonite è generalmente buona con raggiungimento di una completa risoluzione del quadro radiologico nel 60-83% dei casi entro i tre mesi dall'esordio, in più del 90% dei casi entro i sei mesi e nella totalità dei casi entro i diciotto mesi [6].

Oltre all'anamnesi, i segni clinici che devono far ipotizzare la presenza di un versamento sono l'ipofonesi, la ridotta penetrazione d'aria e livelli di SaO<sub>2</sub> inferiori al 92% in aria ambiente.

Per la conferma diagnostica è necessario eseguire una radiografia del torace in proiezione antero-posteriore [38] e un'ecografia necessaria per guidare il posizionamento del tubo di drenaggio [6, 37].

La tomografia computerizzata è un esame che non deve essere eseguito abitualmente, mentre l'ecografia fornisce nella gran parte dei casi di pleuropolmonite pediatrica un'adeguata descrizione del versamento [39]. L'entità delle radiazioni erogate tramite un esame di tomografia computerizzata (TC) è elevata, altamente variabile in base al tipo di attrezzatura usata e può essere equiparabile a un numero di radiografie del torace variabile da 20 fino a 400 [6]. Inoltre non è un esame che fornisce informazioni aggiuntive né sulla distinzione tra versamento essudativo e empiema, né sull'eventuale indicazione al solo drenaggio con uso di sostanza fibrinolitica o all'intervento chirurgico [36, 40]. È invece un esame necessario in caso di fallimento dopo trattamento con drenaggio intratoracico o per la dia-

gnosi differenziale in caso si sospetti una patologia respiratoria sottostante. È infine indicata prima di eseguire una toracotomia e/o una toracosopia per una migliore definizione anatomica e per evidenziare l'eventuale presenza di un ascesso.

In tutti i pazienti con versamento pleurico è invece necessario inviare un campione per la coltura su sangue e sull'espettorato per la ricerca dell'agente etiologico. Un campione del liquido pleurico deve essere raccolto per le ricerche microbiologiche e citologiche.

Infine non c'è indicazione ad eseguire la fibrobroncosopia routinariamente eccetto nei casi in cui si sospetti l'inalazione di un corpo estraneo [6].

Riguardo al trattamento, poiché nei paesi industrializzati l'agente etiologico più frequentemente causa di empiema pleurico è lo *Streptococcus pneumoniae*, inizialmente è necessaria una terapia antibiotica endovenosa in grado di garantire un'adeguata copertura verso tale microorganismo, associata a una terapia di supporto rappresentata dalla somministrazione di fluidi endovena, O<sub>2</sub> se la SaO<sub>2</sub> è inferiore a 92% in aria ambiente, antipiretico e analgesico. Le indicazioni sul tipo di molecola sono sovrapponibili a quanto già riportato per le polmoniti gravi. Nei casi in cui si sovrapposta un'infezione nosocomiale o in caso di complicità postchirurgica o in caso di pazienti immunocompromessi lo spettro d'azione dovrà essere più ampio e comprendere anche germi aerobi Gram negativi. Nei casi in cui si riscontri pneumatocele è necessaria una copertura antistafilococcica. Infine bisogna sempre escludere un'infezione da micobatterio tubercolare anche se la terapia specifica va somministrata solo in casi di accertata diagnosi [6].

La durata del trattamento non è ancora stata completamente definita, ma esiste accordo nella Letteratura nel proseguire la terapia endovenosa per una settimana dopo la defervescenza, proseguendo poi la terapia *per os* per una-quattro settimane, ma anche più a lungo se non si è ottenuta una completa guarigione [6, 32, 41].

In base all'entità e alle caratteristiche della raccolta pleurica e alla risposta clinica, si potrà decidere tra la prosecuzione di un trattamento conservativo rappresentato dalla sola terapia antibiotica o dalla terapia antibiotica associata al posizionamento di un drenaggio pleurico e un trattamento non conservativo rappresentato dall'evacuazione chirurgica del liquido pleurico tramite toracosopia

video-assistita, mini toracotomia, decorticazione.

Quando e se intervenire tramite trattamento chirurgico è ancora argomento di ampio dibattito nella Letteratura [6, 37, 42-45]. Dalla metà degli anni Novanta numerosi autori hanno dimostrato l'efficacia di un trattamento conservativo con una risposta clinica in una percentuale variabile tra il 60 e l'80% dei casi. Tale trattamento si associa però a un prolungamento della degenza. Solo in caso di mancata risposta a questo primo trattamento, è indicato un trattamento non conservativo. Tuttavia, altri autori sottolineano che intervenire precocemente con un approccio chirurgico, permette di eseguire tecniche meno invasive quali la toracosopia video-guidata (difficilmente eseguibile nei casi complicati e nell'empiema) o la minitoracotomia, altrimenti non efficaci nelle fasi avanzate di malattia. D'altra parte l'intervento più tardivo rende inevitabile il ricorso alla decorticazione, esponendo il paziente ad una doppia anestesia (la prima per posizionare il drenaggio, la seconda in caso di intervento chirurgico tardivo) [6].

Ne deriva che ogni caso va considerato singolarmente e discusso tramite un consulto multidisciplinare che permetta di intraprendere la terapia ottimale. La famiglia deve essere informata di tutte le alternative e dei rischi correlati e dovrebbe partecipare alla scelta terapeutica.

Indicazioni a posizionare un drenaggio sono versamenti di media-grande entità e persistenza della febbre a 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica [37]. Il drenaggio del liquido pleurico non è indicato se l'entità del versamento stimata dall'ecografia è inferiore ad un centimetro [41, 46].

Prima del posizionamento del catetere è necessario eseguire un controllo delle piastrine e delle prove di coagulazione. Il corretto sito d'inserzione viene individuato tramite l'individuazione dei punti di repere e la guida ecografica. Le dimensioni del catetere da inserire variano in base all'età del paziente. Generalmente però, sebbene non sia ancora stato stabilito quale possa essere la dimensione ideale, ma essendo stato dimostrato che il maggior diametro non fornisce vantaggi nella risposta terapeutica, si prediligono drenaggi di più piccole dimensioni per ridurre il discomfort del paziente. Il sistema di drenaggio a cui è collegato il catetere deve essere posizionato sotto il livello del paziente. Dopo l'inserzione del drenaggio è sempre necessario eseguire un controllo radiologico del torace. Inoltre, sebbene non esistano dati sull'età

pediatrica, ma solo sull'adulto, è necessario clampare il drenaggio per un'ora dopo che sia stata drenata una quantità di liquido pleurico pari a 10 mL/kg di peso per evitare edema polmonare da riespansione secondario a drenaggi troppo rapidi. Al contrario, in caso di pneumotorace, il drenaggio non deve mai essere clampato. Quando si verifica un'interruzione improvvisa del liquido drenato è necessario verificare l'eventuale ostruzione del drenaggio da parte di materiale purulento più denso; in tal caso si può eseguire un lavaggio con soluzione salina [6].

I criteri che permettano di accertare l'efficacia della terapia sono rappresentati dalla persistenza di apiressia, una riduzione del liquido drenato a una quantità pari a non più di 100 mL nelle 24 ore e la normalizzazione dei parametri vitali [37].

Il drenaggio va rimosso quando non vi sia più liquido drenato nonché in presenza di conferma ecografia della risoluzione del processo. Al momento della rimozione è possibile passare dalla terapia endovena a quella *per os*.

L'uso di sostanze fibrinolitiche in associazione al drenaggio è raccomandato per i versamenti organizzati o in caso di empiema [6, 40]. Non è stata dimostrata la maggior efficacia di nessuna tra le sostanze fibrinolitiche disponibili (urochinasi, streptochinasi, etc.), ma solo per l'urochinasi esistono studi randomizzati perciò è da considerare la molecola di scelta [47].

Riguardo alle altre terapie, l'antipiretico e l'analgescico vanno sempre utilizzati per alleviare la sintomatologia dolorosa del paziente, mentre la fisioterapia non è mai indicata.

Infine la terapia anticoagulante non è necessaria per le forme di trombocitosi secondarie. Sei studi eseguiti su 1.007 bambini con trombocitosi secondaria ( $> 500 \times 10^9/L$ ), hanno dimostrato l'assenza di complicanze trombotiche [6].

Il *follow-up* di bambini trattati per pleuropolmonite va eseguito fino all'avvenuta completa risoluzione del quadro radiologico. Ciò avviene nella quasi totalità dei casi entro tre-sei mesi dall'esordio. Nei casi in cui si sia dimostrata un'etiologia da *Stafilococcus aureus* o da *Pseudomonas aeruginosa*, è sempre indicato escludere la presenza di fibrosi cistica [6].

#### Polmoniti necrotizzanti e ascesso polmonare

L'ascesso polmonare, sebbene rappresenti una rara complicanza delle CAP in età pediatrica, è una condizione in incremento e di notevole rile-

vanza clinica [48-49].

È stata dimostrata l'esistenza di fattori predisponenti l'insorgenza di ascessi: cisti congenite, sequestri, bronchiectasie, alterazioni neurologiche e immunodeficienza [4]. Esistono inoltre dati che dimostrerebbero la correlazione di alcuni sierotipi di pneumococchi con polmoniti necrotizzanti e ascessi [48]; inoltre lo *Stafilococcus aureus* produttore della tossina leucocidina Panton-Valentine, può determinare una grave necrosi polmonare con alto rischio di mortalità [50].

Il sospetto di ascesso o polmonite necrotizzante può insorgere tramite una radiografia del torace, ma la diagnosi viene accertata tramite la TC del torace [4].

Può essere necessaria una terapia antibiotica prolungata prima di ottenere la defervescenza del paziente [48]. Viene consigliata una terapia endovenosa per due-tre settimane seguita da un ciclo di terapia antibiotica orale per un tempo complessivo di quattro-sei settimane. La scelta dell'antibiotico deve prevedere un ampio spettro di copertura che comprenda germi aerobi e anaerobi. Tra l'80 e il 90% degli ascessi polmonari, regredisce grazie alla sola terapia antibiotica. La maggior parte dei bambini diventa asintomatica entro sette-dieci giorni dall'inizio della terapia, sebbene la febbre possa persistere anche per tre settimane. Nei casi più gravi, soprattutto se associati a empiema pleurico, o nel caso non vi sia miglioramento clinico entro sette-dieci giorni dall'inizio della terapia, potrà essere necessaria la terapia chirurgica [4, 32].

#### Sindrome uremico emolitica

Lo *Streptococcus pneumoniae* è una rara causa di sindrome uremico emolitica. Uno studio recente ha descritto 43 casi di sindrome uremico emolitica pneumococcica, di cui 35 esorditi con una polmonite e 23 con empiema [51]. Sebbene sia una complicanza rara, in caso di pallore, grave anemia e anuria, tale condizione deve essere considerata [4].

#### Sepsi

Pazienti in età pediatrica con polmonite, possono presentarsi anche con associato quadro settico. Tale condizione tuttavia è raramente attribuibile alla sola polmonite e, in questi casi, è sempre necessario considerare la presenza di un quadro di osteomielite o artrite settica, soprattutto in caso di

infezione da *Staphylococcus aureus* [4].

## Complicanze legate ad agenti specifici

### Polmonite stafilococcica

In corso di polmonite stafilococcica possono insorgere pneumatocele e successivo pneumotorace [4]. Lo pneumatocele è costituito da un accumulo di aria delimitata da una parete sottile che tende ad allargarsi. Sebbene inizialmente non contenga liquido, esso può svilupparsi successivamente con difficile differenziazione con un ascesso.

Un pneumatocele può comparire durante la convalescenza e può risolversi spontaneamente in poche settimane, o può protrarsi per mesi prima di regredire completamente [24].

Normalmente la prognosi è benigna con completo recupero della funzionalità respiratoria.

Le forme causate dallo stafilococco produttore della tossina leucocidina Pantone-Valentine, si correlano più frequentemente con le forme più gravi con necrosi diffusa e alto rischio di mortalità [50]. La scelta terapeutica dipende dall'incidenza, nell'area geografica interessata, dell'MRSA che, se maggiore del 20%, deve indirizzare verso l'uso della vancomicina. La durata del trattamento non è codificata, ma è ragionevole suggerire di proseguire la terapia fino al raggiungimento di un miglioramento clinico e, successivamente, proseguire con una terapia orale per almeno tre settimane complessive [32].

La maggior parte dei pneumatoceci regredisce entro i due mesi, ma possono persistere radiologicamente fino a sei mesi [32].

### Polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*

Nelle forme da *Mycoplasma*, qualsiasi altro organo può essere interessato. Frequentemente possono insorgere forme di rash cutaneo anche grave; più raramente possono insorgere: sindrome di Steven-Johnson, anemia emolitica, poliartrite, pancreatite, epatite, pericardite e miocardite. Sono state anche descritte complicanze neurologiche incluse encefalite, meningite asettica, mielite trasversa e forme di psicosi acuta [4].

### Polmonite da *Streptococcus pneumoniae*

Il pneumococco è il più comune batterio causa di CAP e il più frequente agente etiologico causa di empiema toracico. È stato inoltre riscontrato in

incremento anche nelle polmoniti necrotizzanti e nella formazione degli ascessi associati a particolari sierotipi [48].

La vaccinazione antipneumococcica non protegge da tutti i tipi di pneumococco e alcuni studi di sorveglianza hanno dimostrato uno *shift* nella prevalenza dei diversi sierotipi [4, 52-54].

Tuttavia che la correlazione di alcuni sierotipi con forme gravi di CAP, sia esclusivamente riconducibile all'influenza della vaccinazione eptavalente, è un'ipotesi da confermare [32]; è stato ad esempio dimostrato che l'aumentata incidenza del sierotipo 19A sia indipendente dalla vaccinazione (55).

La rara complicanza rappresentata dalla sindrome uremico emolitica è stata associata con maggior frequenza alla polmonite pneumococcica [4].

## Prevenzione

### Prevenzione aspecifica

È stato dimostrato che l'allattamento al seno riduce del 32% l'incidenza di polmonite nei lattanti [56]. L'esposizione al fumo passivo deve essere inoltre evitata poiché rappresenta un fattore di rischio nell'insorgenza di affezioni respiratorie [4].

### Prevenzione specifica

L'immunizzazione dell'età pediatrica mediante vaccini ha determinato una riduzione nella prevalenza di polmoniti acquisite in comunità [4].

L'OMS stima che nel 2003 più di due milioni di morti siano state evitate grazie all'immunizzazione e, tra queste, 607.000 sono state prevenute dall'uso della vaccinazione anti-pertosse [57].

La polmonite contribuisce per il 56-86% a tutte le morti attribuite al morbillo. L'introduzione della vaccinazione anti morbillo ha determinato un decremento della mortalità da morbillo nel mondo da 2,5 milioni l'anno prima del 1980, a 345.000 unità nel 2005 [57].

Nell'ambito dell'immunizzazione, l'introduzione del vaccino antipneumococcico ha rappresentato il più grande cambiamento nella prevenzione della polmonite, riducendo in modo significativo la percentuale di polmoniti radiologicamente confermate nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Alcuni autori, hanno dimostrato un incremento delle polmoniti complicate causate dai sierotipi di pneumococco non inclusi nel vaccino (sierotipi 1 e 3); come già sottolineato, però, tale dato deve

essere confermato. Il nuovo vaccino tredicivalente garantisce comunque la copertura anche verso i nuovi sierotipi isolati (1, 3, 5, 6A, 7F e 19 A) [32]. Anche la polmonite da *Haemophilus influenzae* di tipo B è oggi di raro riscontro grazie all'uso del vaccino Hib [4]. Infine il vaccino antinfluenzale, indicato solo per alcune categorie (pazienti con patologia cronica, prematuri, immunodepressi), ha ridotto le complicanze influenzali, tra cui la polmonite [4, 23].

## Conclusioni

Le polmoniti acquisite in comunità rappresentano una patologia caratterizzata da un'elevata incidenza e da un'estesa diffusione, con coinvolgimento di tutte le età e una distribuzione geografica estesa sia ai paesi in via di sviluppo che ai paesi industrializzati. Studi recenti hanno anche dimostrato l'incremento di CAP di grave entità in tutto il mondo. I possibili agenti etiologici sono numerosi e la loro distribuzione varia prevalentemente in base all'area geografica e all'età del paziente. L'affinamento di nuove tecniche diagnostiche, ha consentito di arricchire le conoscenze relative

all'etiologia delle CAP, tuttavia ancora in una elevata percentuale di casi, l'agente patogeno non viene identificato.

I virus rappresentano l'etiologia più frequente nei bambini più piccoli; dopo i tre anni prevalgono le infezioni batteriche, in particolare le forme da *Streptococcus pneumoniae*. A tutte le età possono essere riscontrate forme da *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*. Molto frequenti sono le coinfezioni virali e batteriche.

La progressiva insorgenza di resistenze batteriche sta selezionando ceppi batterici con più alta morbilità e le CAP con complicanze sono in aumento, con conseguente più alto rischio di ospedalizzazione e prolungamento dei tempi medi di degenza. Sebbene nell'ultimo secolo sia stato fatto molto nella prevenzione delle CAP, grazie al progresso tecnologico, l'educazione sanitaria e la diffusione dei vaccini, riteniamo che ancora molto possa esser fatto in termini di prevenzione aspecifica (fumo passivo, progresso urbanistico), prevenzione specifica (ulteriore diffusione dei vaccini attualmente esistenti e formulazione di nuovi) e, soprattutto, promuovendo a ogni livello (pediatri di base, pediatri ospedalieri, medici dell'adulto) l'uso razio-

## Bibliografia

1. Senstad AC, Suren P, Brauteset L, et al. *Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway*. *Acta Paediatr* 2009; 98: 332-336.
2. Clark JE, Hammal D, Hampton F, et al. *Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital*. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 262-269.
3. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. *Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children*. *Pediatrics* 2006; 117: e817-e820.
4. Harris M, Clark J, Coote N, et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. *Thorax* 2011; 66: ii1-ii23.
5. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-e76.
6. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *BTS guidelines for the management of pleural infection in children*. *Thorax* 2005; 60 (Suppl 1): i1-i21.
7. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. *Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children*. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
8. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, et al. *Etiology of community acquired pneumonia in hospitalised children based on WHO clinical guidelines*. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1429-1436.
9. Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, et al. *Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection*. *J Med Virol* 2008; 80: 1843-1849.
10. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, et al. *Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States*. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 805-813.
11. García-García ML, Calvo C, Pozo F, et al. *Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia*. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 808-813.
12. Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, et al. *Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children*. *J Pediatr* 2010; 156: 115-120.
13. Choi E, Lee H, Kim S, et al. *The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 585-592.
14. Lochindarat S, Suwanjutha S, Prapphal N, et al. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Thailand*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 814-819.
15. Fasoli L, Paldanius M, Don M, et al. *Simkania negevensis in community-acquired pneumonia in Italian children*. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 269-272.
16. Smyth A, Carty H, Hart CA. *Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia*. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 31-40.
17. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Evidence-based Care Guideline for children with Community acquired Pneumonia (CAP)*. © 2000, 2005; Guideline 14, pages 1-16. Disponibile on-line <http://www.cincinnatichildrens.org/assets/0/78/1067/2709/2777/2793/9199/1633ae60-cbd1-4fbd-bba4-cb687fbb1d42.pdf> (ultimo accesso 15 gennaio 2013).
18. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, et al. *Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review*. *Lancet* 2010; 375: 834-845.
19. Korppi M, Don M, Valent F, et al. *The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children*. *Acta Paediatr* 2008; 97: 943-947.
20. Suren P, Try K, Eriksson J, et al. *Radiographic follow-up of community-acquired pneumonia in children*. *Acta Paediatr* 2008; 97: 46-50.
21. Le Monnier A, Carbonelle E, Zahar J-R, et al. *Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids*. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1135-1140.

- 22.** Zar HJ, Jeena P, Argent A, et al. *Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in childhood-South African Thoracic Society Guidelines.* S Afr Med J 2005; 95: 977-990.
- 23.** Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. *Community-acquired pneumonia in infants and children.* Am Fam Physician 2004; 70: 899-908.
- 24.** Villani A, Cutrera R, Inserra A, et al. *Le polmoniti di comunità.* Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Formazione Continua in pediatria 2006; 1: 65-78.
- 25.** Cutrera R, Petreschi F, Santamaria F, et al. *Le polmoniti acquisite in comunità: diagnosi e terapia.* Pneumologia Pediatrica 2007; 25: 29-39.
- 26.** McIntosh K. *Community-acquired pneumonia in children.* N Engl J Med 2002; 346: 429-437.
- 27.** Bradley JS. *Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines.* Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 592-598.
- 28.** Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The management of Community-Acquired Pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious disease society and the infectious diseases society of America.* Clinical Infectious Diseases 2011; 53: e25-e76.
- 29.** Fonseca W, Hoppu K, Rey LC, et al. *Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia.* Antimicrob Agents Chemoter 2003; 47: 997-1001.
- 30.** Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, et al. *Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 742-745.
- 31.** Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate.* Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 471-477.
- 32.** Principi N, Esposito S. *Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries.* Thorax 2011; 66: 815-822.
- 33.** World Health Organization. *Pocket book of hospital care for children. Guidelines for the management of common illness with limited resources.* WHO Press Geneva (CH) 2005: 72-81.
- 34.** Haviv M, Haver E, Lichtstein D et al. *Atrial natriuretic peptide in children with pneumonia.* Pediatr Pulmonol 2005; 40: 306-309.
- 35.** Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. *Increase incidence of childhood empyema.* Thorax 1997; 52: 932.
- 36.** Rees JHM, Spencer DA, Parikh D, et al. *Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK.* Lancet 1997; 349: 402.
- 37.** NP Barnes, J Hull, AH Thomson. *Medical management of parapneumonic pleural disease.* Pediatr Pulmonology 2005; 39: 127-134.
- 38.** King S, Thomson A. *Radiological perspectives in empyema.* Br Med Bull 2002; 61: 203-214.
- 39.** Quadri A, Thomson AH. *Pleural fluids associated with chest infection.* Paediatr Respir Rev 2002; 3: 349-355.
- 40.** Jaffe A, Calder AD, Owens CM, et al. *Role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema.* Thorax 2008; 63: 897-902.
- 41.** Proesmans M, De Boeck K. *Clinical practice: treatment of childhood empyema.* Eur J Pediatr 2009; 168: 639-645.
- 42.** Cohen G, Hjordtal V, Ricci M, et al. *Primary thoroscopic treatment of empyema in children.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 79-83.
- 43.** Pierrepoin MJ, Evans A, Morris SJ, et al. *Pigtail catheter in the treatment of empyema thoracis.* Arch Dis Child 2002; 87: 331-332.
- 44.** Shoseyov D, Bibi H, Shatzberg G, et al. *Short term course and treatment of pleura empyema in pediatric patients: repeated ultrasound guided needle thoracocentesis vs. Chest tube drainage.* Chest 2002; 121: 836-840.
- 45.** Kerek O, Hilliard T, Henderson J. *What is the best treatment for empyema?* Arch Dis Child 2008; 93: 173-174.

46. Hilliard TN, Henderson AJ, Langton Hewer SC. Management of parapneumonic effusion and empyema. *Arch Dis Child* 2003; 88: 915-917.
47. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology* 2003; 228: 370-378.
48. Ramphul N, Eastham KM, Freeman R, et al. Cavitory lung disease complicating empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 750-753.
49. Sowicki GS, Lu FL, Valim C, et al. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J* 2008; 31: 1285-1291.
50. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 315-321.
51. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007; 151: 140-144.
52. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine* 2007; 25: 2406-2412.
53. Hendrickson DJ, Blumberg DA, Joad JP, et al. Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1030-1032.
54. Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax* 2006; 61: 179-1781.
55. Choi EH, Kim SH, Eun BW, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19 A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 275-281.
56. Wright AL, Bauer M, Naylor A, et al. Increasing breastfeeding rates reduce infant illness at the community level. *Pediatrics* 1998; 101: 837-844.
57. Madhi SA, Levine OS, Hajjeh R, et al. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 365-372.

Francesco Scaglione

Dipartimento di Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale, Università di Milano

# Antibiotico-resistenza in Italia e le strategie per la sua gestione

## *Antibiotic-resistance in Italy and strategies for its management*

**Parole chiave:** antibiotici, resistenza batterica

**Keywords:** antibiotics, bacterial resistance

**Riassunto.** Il problema delle resistenze batteriche è emerso sin dall'inizio, insieme all'immissione in uso degli antibiotici. Oggi, la resistenza agli antibiotici è diventato una minaccia per la salute pubblica in Europa e nel mondo. La resistenza dei batteri Gram-positivi è cresciuta fino al 2006 e nel triennio 2006-2008 i livelli di resistenza si sono stabilizzati, in qualche caso sono lievemente diminuiti. Nelle specie Gram-negative invece si è osservato un trend in continuo aumento. Le cause si possono individuare nell'elevato consumo di antibiotici e nel loro uso inappropriato sia in termini di dosi sia di durata della terapia. È noto che l'emergenza di resistenze è indotta dall'uso di basse dosi di antibiotico e dal suo uso prolungato. Vista la gravità e la diffusione della resistenza agli antibiotici, sin dal 2001 l'OMS ha adottato una risoluzione che richiama tutti gli Stati a proporre piani specifici per promuovere l'uso razionale degli antibiotici. Accanto a questi fattori ve ne sono altri non meno importanti: gli antibiotici sono inclusi in molti mangimi, che sono dati per promuovere la crescita di animali. Molti di questi antibiotici vengono poi ingerite dagli esseri umani attraverso consumo di prodotti di origine animale. Presi insieme, questi fattori aumentano il rischio di sviluppare ceppi di batteri resistenti alle classi dei più comuni antibiotici.

*Accettato per la pubblicazione il 14 febbraio 2012.*

Corrispondenza: Francesco Scaglione, Dipartimento di Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale, Università di Milano, Via Vanvitelli 32, 20129 Milano  
e-mail: francesco.scaglione@unimi.it

## Introduzione

L'introduzione degli antibiotici ha portato ad una rivoluzione nel trattamento delle infezioni batteriche riducendo drasticamente la mortalità per malattie infettive. Tuttavia insieme al grande valore degli antibiotici è emerso sin dall'inizio il problema delle resistenze batteriche. Oggi, la resistenza agli antibiotici è diventata una minaccia per la salute pubblica in Europa e nel mondo. Solo settanta anni dopo la loro introduzione, ora siamo di fronte alla possibilità di un futuro senza antibiotici efficaci, per diversi tipi di batteri che causano infezioni nell'uomo.

In Italia secondo i dati dell'Istituto superiore di sanità (Ar-Iss), in Italia la resistenza agli antibiotici è molto cambiata nel corso degli anni [1]. La resistenza dei

batteri Gram-positivi è cresciuta fino al 2006 e nel triennio 2006-2008 i livelli di resistenza si sono stabilizzati, in qualche caso sono lievemente diminuiti. Nelle specie Gram-negative invece si è osservato un trend in continuo aumento. Questo incremento è relativo soprattutto ai fluorochinoloni, alle aminopenicilline e agli aminoglicosidi in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae/oxytoca*, e ai carbapenemici in *Pseudomonas aeruginosa*, specie che è stata introdotta nella sorveglianza solo a partire dal 2007. La sorveglianza ha confermato, inoltre, che i livelli di resistenza sono più alti al Centro e al Sud rispetto al Nord Italia, dato che si può mettere in relazione con il maggior consumo di antibiotici registrato in queste aree geografiche.

Dati più recenti sulla resistenza agli antibiotici in Italia sono reperibili nel documento pubblicato nel novembre 2012 dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011* [2] che riporta le informazioni segnalate da ventinove Paesi per il periodo 2008-2011. Il rapporto presenta le informazioni raccolte dalla sorveglianza europea EARS-Net coordinata dall'ECDC a cui l'Istituto Superiore di Sanità fornisce i dati italiani che provengono da circa quaranta ospedali partecipanti alle reti Ar-Iss e Micronet. Il documento fornisce i dati sulla resistenza agli antibiotici dei sette patogeni invasivi maggiormente rappresentativi delle patologie batteriche (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*).

### Batteri Gram-positivi

Dal rapporto emerge che la frequenza di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) continua a mantenersi poco al di sotto del 40% (38% nel 2011), contro una media europea inferiore al 20%.

La prevalenza di *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina è rimasta relativamente bassa negli ultimi anni mantenendosi al di sotto del 10% (7% nel 2011), grazie anche all'effetto dell'utilizzo del vaccino pediatrico anti-pneumococcico. In contrasto alla bassa resistenza alla penicillina si osserva l'elevata resistenza ai macrolidi, che raggiunge valori che si sono stabilizzati su frequenze di poco inferiori del 30%.

La resistenza alla vancomicina negli enterococchi si mantiene a bassi livelli sia nella specie *Enterococcus faecalis* che nella specie *Enterococcus faecium* (rispettivamente 3% e 4% nel 2011).

### Batteri Gram-negativi

L'aumento significativo di resistenza nei batteri Gram-negativi è il problema emergente sicuramente più allarmante per il nostro Paese. La frequenza di antibiotico-resistenza nei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* è sempre stata elevata e non si discosta molto da quella osservata negli ultimi anni (intorno al 21% di resistenza alla piperacillina ai carbapenemi ed aminoglicosidi, intorno al 15% per le ceftazidime, intorno al 25% per i fluorochinoloni, nel 2011).

Nelle specie *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* la frequenza di resistenza è in continua evoluzione. Nei ceppi di *Escherichia coli* la resistenza ai fluorochinoloni è andata continuamente aumentando da quando è iniziata la sorveglianza, passando dal 25% del 2003 al 41% del 2011. Stesso trend ha seguito la resistenza alle cefalosporine di terza generazione, che è passata dal 6 al 20%. La resistenza agli aminoglicosidi è passata da valori intorno al 10 a valori del 18%.

Un'emergenza che, seppur presente in molti Paesi, è divenuta endemica in Italia è quella dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi, enzimi che sono in grado di inattivare i carbapenemi, antibiotici di ultima risorsa per trattare infezioni da batteri multiresistenti compresi i batteri Gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL).

In Italia, nel giro di due anni, la percentuale di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi è cresciuta molto rapidamente passando dall'1,6% del 2009, al 15% del 2010, al 27% del 2011. La maggior parte dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti circolanti in Italia produce un tipo di carbapenemasi chiamato Kpc (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). I ceppi carbapenemasi-produttori sono resistenti a quasi tutti gli antibiotici disponibili: secondo i casi solo uno o due antibiotici rimangono attivi come la tigeciclina e la colistina, ma spesso per quest'ultima bisogna fare i conti con la tossicità.

### Cause della resistenza

#### Consumo di antibiotici

L'elevato consumo di antibiotici è indicato come un fattore di incremento delle resistenze [3]. L'Italia, insieme a Francia, Grecia e Cipro, è il paese europeo con i più elevati consumi di antibiotici. Tale consumo, standardizzato per DDD (dose media giornaliera di mantenimento per un farmaco nella sua indicazione terapeutica principale in pazienti adulti) su 1.000 abitanti / die, in Italia è passato da 24,5 nell'anno 1999 a 28,3 nell'anno 2008 (+ 15,5%) con un incremento medio dal 2000 di 15.000 dosi in più ogni anno.

Tuttavia, dati confortanti derivano l'ultimo rapporto OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) sul consumo di farmaci in Italia. Dopo circa un decennio di continuo aumento del consumo di antibiotici, ha confermato per il secondo

anno una diminuzione che, seppur contenuta, è un importante segno di inversione di tendenza. La quantità di antibiotici utilizzati in ambiente extraospedaliero è infatti scesa negli ultimi due anni da 25 a 23 DDD su 1.000 abitanti. Bisogna comunque dire che anche se il *trend* è in discesa il consumo di antibiotici rimane alto.

### Uso inappropriato degli antibiotici

Anche se esiste una forte correlazione tra la frequenza di ceppi antibiotico-resistenti e l'intensità del consumo per le diverse categorie di antibiotici, questa non basta, da sola, a spiegare l'incremento delle resistenze. È d'importanza rilevante anche l'uso appropriato degli antibiotici sia in termini di dosi che di durata della terapia.

È noto che l'emergenza di resistenze è indotta dall'uso di basse dosi di antibiotico e dal suo uso prolungato [4]. Le basse dosi, determinando basse concentrazioni nella sede d'infezione, anche se capaci di eliminare la maggior parte della popolazione batterica infettante, possono selezionare i pochi ceppi presenti dotati di bassa sensibilità. Per quanto riguarda la durata della terapia, è intuitivo che una pressione di selezione mantenuta a lungo si traduce nell'emergenza di ceppi resistenti.

L'abitudine di mantenere una terapia antibiotica per più di sette-dieci giorni è una pratica che dovrebbe essere abbandonata. Solo particolari infezioni, come ad esempio le endocarditi o le osteomieliti, richiedono trattamenti di più settimane.

### Strategie per ridurre il rischio di emergenza di resistenza

Vista la gravità e la diffusione della resistenza agli antibiotici, sin dal 2001 l'OMS ha adottato una risoluzione che richiama tutti gli Stati a proporre piani specifici per promuovere l'uso razionale degli antibiotici (*Global strategy for containment of antimicrobial resistance*) [5]. Dal 2008 l'ECDC sostiene la giornata europea rivolta al cittadino sull'uso appropriato degli antibiotici (*European Antibiotic Awareness Day*), che è diventato un appuntamento annuale da celebrare in tutta Europa [3]. All'interno di questo programma europeo, l'Agenzia Italiana del Farmaco, l'Istituto Superiore di Sanità e il

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali hanno implementato campagne annuali di comunicazione *ad hoc* (*Antibiotici sì, ma con cautela*) rivolte a cittadini e operatori sanitari.

Questi interventi, sicuramente di grande importanza sociale, raggiungono solo marginalmente lo scopo se non si interviene fortemente nella formazione del medico.

Deve essere chiaro che almeno quattro fattori chiave sono alla base dell'emergenza di resistenza [6-7]:

- la prescrizione di antibiotici in infezioni non batteriche;
- la selezione inadeguata dell'antibiotico;
- il dosaggio inadeguato; e
- la durata troppo lunga della terapia.

Molti antibiotici sono prescritti nei pazienti ambulatoriali per il trattamento d'infezioni acute del tratto respiratorio (RTI, *respiratory tract infection*), come il comune raffreddore, la bronchite acuta, le allergie e l'asma, nella quale l'uso di essi non è giustificato [8-9].

Accanto a questi fattori ve ne sono altri non meno importanti: gli antibiotici sono inclusi in molti mangimi, che vengono somministrati per promuovere la crescita degli animali [10-11]. Molti di questi antibiotici vengono poi ingeriti dagli esseri umani attraverso il consumo di prodotti di origine animale. Presi insieme, questi fattori aumentano il rischio di sviluppare ceppi di batteri resistenti alle classi dei più comuni antibiotici.

Inoltre, mentre lo sviluppo di nuovi antibiotici contro batteri Gram-positivi multiresistenti è abbastanza soddisfacente, vi è un basso sviluppo di farmaci attivi contro Gram-negativi MDR (*Multi-Drug Resistant*). Negli ultimi dieci anni solo la tigeciclina è stata ammessa all'uso clinico. Lo sviluppo di farmaci attivi contro la *Pseudomonas aeruginosa* è in fase di stallo. Infine non si scorgono all'orizzonte nuovi antibiotici rivolti alle infezioni acquisite in comunità [12].

Questo può portare ad una situazione in cui sarà più difficile in futuro combattere le infezioni batteriche. Di conseguenza, gli approcci volti a conservare l'efficacia degli antibiotici attualmente utilizzati risultano quanto mai necessari.

## Bibliografia

1. Alfonsi V, Camilli R, Del Manso M, et al.; i referenti dei laboratori AR-ISS. AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del triennio 2006-2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010 (Rapporti ISTISAN 10/37).
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC; 2012.
3. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. *The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 1152a-1156.
4. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. *Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998; 279 (5): 365-370.
5. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO 2001. Disponibile su [www.who.int/](http://www.who.int/) (ultimo accesso il 25 gennaio 2013).
6. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. *Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence*. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 31-40.
7. Scaglione F, Bertazzoni Minelli E, De Sarro A, et al. *The Charta of Milan: basic criteria for the appropriate and accurate use of antibiotics: recommendations of the Italian Society of Chemotherapy*. J Chemother 2009; 21 (5): 475-481.
8. Chung A, Perera R, Brueggemann AB, et al. *Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study*. BMJ 2007; 335 (7617): 429.
9. Goosens H, Ferech M, Stichele RV, et al. *Outpatient antibiotic uses in Europe and association with resistance: a cross-national database study*. Lancet 2005; 365: 579-587.
10. Sapkota AR, Lefferts LY, McKenzie S, et al. *What do we feed to food-production animals? A review of animal feed ingredients and their potential impacts on human health*. Environ Health Perspect 2007; 115 (5): 663-670.
11. Sarmah AK, Meyer MT, Boxall AB. *A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (vas) in the environment*. Chemosphere 2006; 65 (5): 725-759.
12. Ball AP, Bartlett JG, Craig WA, et al. *Future trends in antimicrobial chemotherapy: expert opinion on the 43rd ICAAC*. J Chemother 2004; 16 (5): 419-436.

Laura Lancella<sup>1</sup>, Caterina Marabotto<sup>1</sup>, Cristina Scacchi<sup>2</sup>, Cristina Russo<sup>3</sup>, Elettra Vignati<sup>1</sup>, Alberto Villani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS Roma; <sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Sapienza", Roma; <sup>3</sup> UOS Virologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS Roma

# La tubercolosi polmonare

## *Pulmonary tuberculosis*

**Parole chiave:** tubercolosi pediatrica, epidemiologia, test cutaneo, terapia antitubercolare

**Keywords:** paediatric tuberculosis, epidemiology, tuberculin skin test (TST), antitubercular treatment

**Riassunto.** La tubercolosi (TBC) rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità nel mondo. Un bambino con TBC rappresenta un evento "sentinella" che ci deve indurre a ricercare la fonte di contagio tra gli adulti che lo circondano. La diagnosi di TBC nel bambino è spesso difficile; per fare diagnosi di TBC devono essere considerati i dati epidemiologici, clinici, radiologici e microbiologici. Ancora oggi la profilassi antitubercolare rappresenta lo strumento principale per il controllo della malattia. La terapia della malattia polmonare prevede un regime terapeutico standard con quattro farmaci antitubercolari (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo). Il trattamento si divide in una fase iniziale e in una fase di mantenimento. La durata del trattamento deve essere sufficientemente lunga da eradicare la popolazione di micobatteri a lento metabolismo, responsabili di recidive.

*Accettato per la pubblicazione il 14 dicembre 2012.*

Corrispondenza: Laura Lancella, Dipartimento di Medicina Pediatrica, U.O.C. Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma  
e-mail: laura.lancella@opbg.net

### Introduzione

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva e contagiosa causata dal *Mycobacterium tuberculosis* (MT) che colpisce principalmente i polmoni, ma che può interessare altri organi e tessuti, come meningi e tessuto osseo. È la malattia infettiva più diffusa nel mondo e la più importante causa di morte dovuta ad un singolo agente infettante. Contrariamente alle previsioni di un controllo ottimale della malattia, effettuate circa trenta anni fa e che in Italia hanno portato alla chiusura dei dispensari antitubercolari, a partire dalla seconda metà degli anni Ottanta si è osservata, nei Paesi industrializzati una lenta e progressiva ripresa dell'incidenza della malattia, in relazione soprattutto ai fenomeni migratori da Paesi ad alta incidenza di TBC, all'infezione da HIV e allo sviluppo dei bacilli poliresistenti ai farmaci.

### Epidemiologia

La TBC rappresenta ancora oggi un problema sanitario di grande rilievo: secondo quanto riportato nel rapporto dell'OMS "Global tuberculosis control 2011", si stima che nel 2010 vi siano stati globalmente circa 8,8 milioni di casi (equivalente a 128 casi per 100.000 abitanti), 1,1 milioni di decessi per TBC tra persone HIV-negative (venti decessi ogni 100.000 abitanti) e 350 mila decessi tra persone HIV-positive [1].

Quasi un milione di casi di TB nel mondo riguarda l'età pediatrica, più del 10% del totale e in particolare i bambini di età inferiore ai cinque anni sono considerati particolarmente a rischio di sviluppare la malattia [2]. Nei Paesi socio-economicamente evoluti la percentuale pediatrica si aggira intorno al 5% del totale. In Italia, Paese a bassa endemia, l'incidenza nei bambini da 0 a 14 anni è

stata stabile dal 1999 al 2007 (circa due casi su 100.000), ma vi è stato un lieve aumento nel 2008 (2,8 casi su 100.000). L'incidenza di TBC nei bambini di età compresa tra 0-14 anni, oscilla intorno a tre-quattro casi ogni 100.000 bambini (il picco si è avuto nell'anno 2005 con 4,4 casi ogni 100.000 bambini e nel 2008, dopo due anni di lieve diminuzione, è risalito al di sopra dei quattro casi per 100.000 bambini) [2].

### Modalità di trasmissione e contagio

La trasmissione del *Mycobacterium Tuberculosis* avviene per via aerea tramite l'inalazione di goccioline, *droplet nuclei*, di 1-5 micron di diametro, emesse da un soggetto con TBC cavitaria. Infatti, le caverne comunicano con l'esterno attraverso i bronchi e le alte vie respiratorie e in seguito ad accessi di tosse, starnuti o il semplice parlare, i batteri possono venire eliminati nell'aria dell'ambiente e permanervi a lungo.

La contagiosità è determinata dai seguenti fattori:

- *caratteristiche del caso indice* (concentrazione di microrganismi nell'escreato, presenza di lesioni cavitarie, frequenza e intensità della tosse);
- *grado di suscettibilità del soggetto* che viene in contatto con i microrganismi (resistenza innata all'infezione, suscettibilità all'infezione determinata da cause genetiche o immunologiche);
- *caratteristiche dell'esposizione* (frequenza e durata dell'esposizione, volume d'aria condiviso con il paziente contagioso, ventilazione dell'ambiente condiviso);
- *virulenza dei microrganismi*.

In età pediatrica, il contagio con i bacilli di Koch avviene attraverso l'esposizione, non episodica, con un adulto che presenti lesioni polmonari tubercolari cavitarie aperte, non sottoposto a terapia specifica, che, dunque, diffonde nell'ambiente il germe. I bambini difficilmente risultano contagiosi, avendo forme polmonari chiuse, secrezioni meno abbondanti, tosse scarsa e sono generalmente escreato-negativi.

Se il rischio di acquisizione dell'infezione è determinato principalmente da fattori esogeni, il rischio di sviluppare la malattia, dopo essere stati infettati, dipende largamente da fattori endogeni, quali l'innata suscettibilità individuale alla malattia e lo stato dell'immunità cellulo-mediata.

### Patogenesi

I bacilli che raggiungono gli alveoli nella parte dista-

le delle vie aeree, vengono fagocitati dai macrofagi alveolari, che sono parte dell'immunità innata e danno all'organismo un'opportunità di arrestare l'infezione con la totale eliminazione dei batteri. L'efficacia di questa azione dipende dalla capacità dei macrofagi e dal ceppo di *Mycobacterio*. I bacilli che sopravvivono a questo primo processo proliferano dentro i macrofagi e nelle cellule dendritiche e inducono la produzione di fattori dell'infiammazione come TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 $\alpha$ , e IL-1 $\beta$ . Inoltre l'IFN- $\gamma$  secreto da cellule T-attivate e da cellule NK attiva i macrofagi e stimola l'eliminazione dei batteri attraverso la formazione dei fagosomi. Sia l'IFN- $\gamma$  che il TNF- $\alpha$  giocano un ruolo determinante nella formazione del granuloma tubercolare (*Figura 1*) [3-4]. Nel bambino vi sono maggiori possibilità di ammalarsi poiché i principali attori di questo scenario immunologico sono deficitari nei primi anni di vita. I macrofagi alveolari rappresentano la prima linea di difesa contro la TBC e hanno un ruolo cruciale nell'amplificare la risposta all'infezione. Studi effettuati sugli animali e sugli uomini hanno dimostrato che nei bambini, a differenza degli adulti, i macrofagi presentano una ridotta attività di *microbial killing* e di capacità di reclutamento dei monociti nel sito d'infezione. Questo permette al micobatterio di superare la prima barriera dell'immunità adattiva che è rappresentata dai macrofagi. Anche la capacità di presentare l'antigene da parte delle cellule dendritiche, le principali *antigen presenting cell* (APC) del polmone sembrano essere meno efficaci in età pediatrica, con il conseguente ritardo nell'avviare una risposta immune adeguata [5].

### Diagnosi

#### Introduzione

La diagnosi di TBC nel bambino è spesso difficile e nella maggior parte dei casi è secondaria alla scoperta di un caso di TBC in un adulto; è la risultante della valutazione delle informazioni epidemiologiche, cliniche, radiologiche e microbiologiche.

#### Clinica

La maggior parte dei bambini infettati dal *Mycobacterium Tuberculosis*, non sviluppano sintomatologia clinica. Un adulto immunocompetente con un'infezione non trattata ha un rischio del 5-10% di sviluppare malattia nel corso della sua vita, nella metà dei casi nei primi due-tre anni. Nei bambini il rischio di sviluppare la malattia, dopo un iniziale contatto con *Mycobacterium Tuberculosis*, è stato stimato esse-

re: 15% negli adolescenti, 24% nei bambini tra uno e cinque anni, 43% nei bambini sotto l'anno di età, nei due anni successivi all'infezione [6-7].

La forma polmonare è la manifestazione clinica più frequente di TBC nel bambino e comprende la malattia parenchimale e la linfadenopatia intratoracica. L'inalazione di bacilli nelle vie aeree terminali può dar luogo alla formazione di un complesso di Ghon che comprende un focolaio polmonare, un'adenopatia satellite e un aumento dei vasi linfatici intermedi tra la lesione parenchimale e la stazione linfonodale (linfoangoite). Il complesso primario può evolvere in quattro modi: autolimitazione (nessuna malattia), malattia polmonare primaria, malattia polmonare progressiva primaria e riattivazione. La malattia parenchimale primaria è la forma più comune, bambini di età inferiore ai cinque anni e adolescenti sono più frequentemente sintomatici, mentre bambini di età compresa tra cinque e dieci anni possono avere forme clinicamente silenti ma radiologicamente confermate. Uno scarso controllo dell'infezione iniziale può portare allo sviluppo di una malattia primaria progressiva. La riattivazione di malattia si presenta durante l'adolescenza ed è più frequente in aree ad alta endemia per TBC e nei

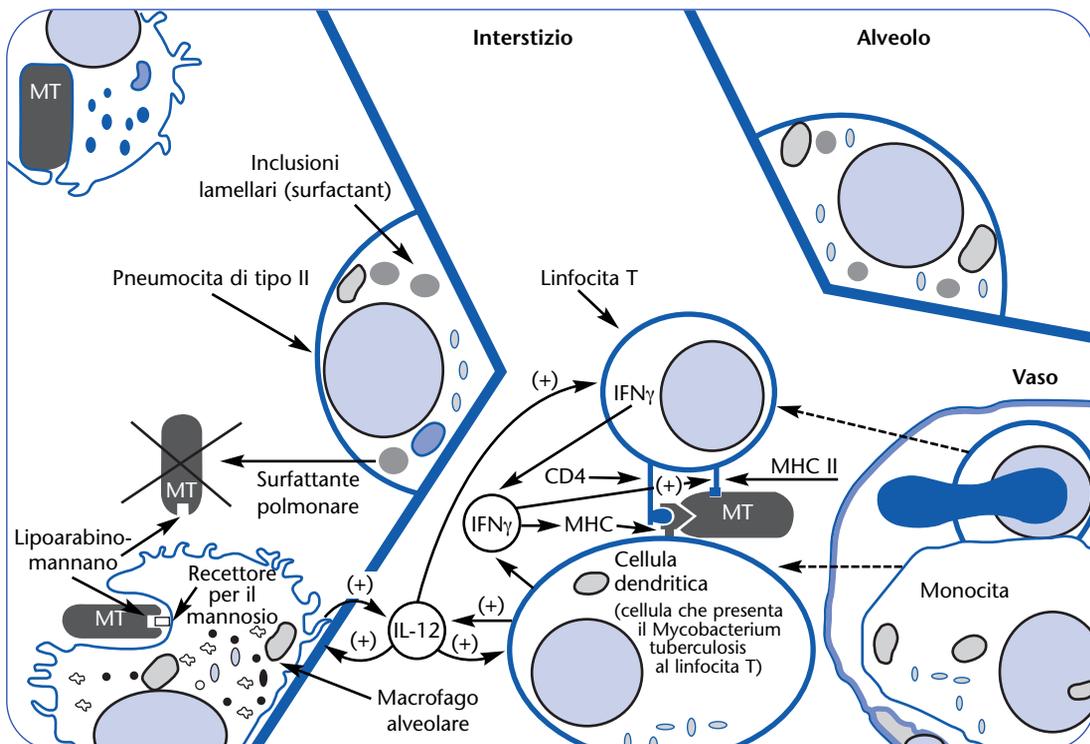
pazienti con HIV [8].

Nel bambino la sintomatologia è spesso assente o non specifica. I sintomi, qualora presenti, comprendono febbre, perdita di peso, tosse produttiva, emottisi e sudorazione notturna. L'esame obiettivo può essere completamente negativo.

La linfadenopatia toracica è la forma polmonare più caratteristica nel bambino. È stata riscontrata in più del 50% dei bambini con TBC asintomatica come fenomeno transitorio. L'adenopatia isolata è asintomatica e viene diagnosticata solitamente nell'ambito degli *screening* fra i contatti di TBC. Le stazioni linfonodali coinvolte più di frequente sono le sottocarenali, ilari, mediastiniche anteriori, precarenali e paratracheali destre. I sintomi generalmente compaiono quando i linfonodi determinano delle compressioni estrinseche delle strutture adiacenti [9].

#### Test cutaneo

A distanza di tanti anni il test alla tubercolina mantiene ancora la sua grande validità, pur presentando alcuni limiti legati soprattutto alla bassa specificità (falsi positivi in caso di vaccinazione con bacillo Calmette-Guérin (BCG) o di infezione da micro-



**Figura 1** Patogenesi della tubercolosi. MT, mycobacterium tuberculosis; IL, interleuchina; IFN, interferone; MHC, Major histocompatibility complex (complesso maggiore di istocompatibilità).

batteri non tubercolari).

Il test da utilizzare è l'intradermoreazione secondo Mantoux che consiste nell'inoculare sulla superficie volare dell'avambraccio cinque unità tubercoliniche (UT) di derivato proteico purificato (PPD) che scatenano una reazione d'ipersensibilità ritardata nei soggetti entrati in contatto con il bacillo tubercolare. La lettura del test cutaneo deve essere effettuata 48-72 ore dopo l'esecuzione, misurando in millimetri il diametro dell'infiltrato (non l'eritema). I criteri di lettura sono riportati nella *Tabella 1*.

Un risultato negativo, però, non esclude completamente la possibilità di una malattia tubercolare in quanto vaccinazioni con virus vivi attenuati (morbillo, parotite, rosolia, varicella, polio orale, tifo orale, febbre gialla e BCG), stati di grave malnutrizione ed infezione da HIV o TBC disseminata possono indurre uno stato di transitoria anergia.

#### IGRA test

Recentemente sono stati introdotti nuovi test diagnostici *in vitro*, gli IGRA (*Interferon Gamma Release Assays*) che misurano il rilascio di IFN- $\gamma$  da parte di linfociti T attivati nei confronti di antigeni del *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6; CFP-10). Queste proteine antigeniche appartengono alla regione genomica RD1, presente in *Mycobacterium tuberculosis* e assente in tutti i ceppi vaccinali di *Mycobacterium bovis* (BCG) e nella maggior parte dei micobatteri non tubercolari (con l'eccezione del *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium marinum*) [10-11]. Questi test denominati QuantiFERON<sup>®</sup>-TB (QFT<sup>®</sup>-TB) e T-SPOT.TB sono entrati diffusamente nella pratica clinica e hanno specificità maggiore rispetto al test

cutaneo, ma costi più elevati.

Il test QFT<sup>®</sup>-TB Gold permette il dosaggio, mediante tecnica ELISA, dell'IFN- $\gamma$  prodotto dai linfociti T sensibilizzati. Utilizza una miscela di tre antigeni (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7). Il test T-SPOT.TB permette la conta dei linfociti T sensibilizzati che producono IFN- $\gamma$  utilizzando la tecnologia *Enzyme-Linked Immunospot* (ELISPOT). Utilizza una miscela di due antigeni (ESAT-6, CFP-10) e richiede la separazione delle cellule mononucleate del sangue periferico. Tali metodiche non sono comunque attualmente in grado di differenziare un'infezione attiva da una latente [12].

Inizialmente la *performance* dei test immunologici è stata valutata solamente nell'adulto, mentre ad oggi molti lavori stanno studiando il valore e la possibile applicazione di questi test in età pediatrica. I dati attuali mostrano che la specificità del QFT<sup>®</sup>-TB è elevata per assenza di *cross*-reazione antigenica con BCG e con la maggior parte dei micobatteri non tubercolari [13-14].

La sensibilità degli IGRA nei bambini sembra essere invece sovrapponibile a quella della Mantoux [15-16]. L'American Academy of Pediatrics raccomanda l'uso degli IGRA al posto del test cutaneo per confermare la diagnosi di TBC latente per il bambino immunocompetente di età uguale o maggiore a cinque anni. Per il bambino di età inferiore a cinque anni e il bambino immunocompromesso di qualsiasi età gli IGRA non sono raccomandati di *routine* (*Tabella 2*) [17].

#### Radiologia

La radiografia del torace andrebbe eseguita in tutti i bambini in cui si sospetti una malattia tubercola-

**Tabella 1** Criteri di lettura della intradermoreazione della tubercolosi secondo Mantoux. BCG, bacillo Calmette-Guérin.

Intradermoreazione della tubercolosi			
< 5 mm	> 5 < 10 mm	> 10 < 15 mm	> 15 mm
Intradermoreazione negativa	Vaccinazione BCG	Tubercolosi (soprattutto se contatti, immigrati, basso livello socio-economico)	Tubercolosi
	Micobatteri non tubercolari	Vaccinazione BCG	Vaccinazione BCG
	Tubercolosi (neonato o non vaccinato, contagio recente, infezione da HIV)	Micobatteri non tubercolari	

re e nei soggetti con test cutaneo o IGRA positivi. In caso d'infezione latente la radiografia risulterà nella norma.

Nella TBC polmonare in età pediatrica il reperto radiografico più comune è la linfadenopatia ilare o mediastinica, meno frequentemente le alterazioni parenchimali, le atelettasie, i versamenti pleurici, le forme cavitare o miliari. Le alterazioni del parenchima polmonare possono essere presenti in qualunque lobo e coinvolgono più lobi polmonari nel 25% dei casi. Relativamente frequente nel bambino è la possibilità di osservare fistole adenobronchiali tubercolari (FABT) quale conseguenza di una linfadenite mediastinica che fistolizza all'interno di un bronco mentre la cavitazione è un evento raro prima dell'età adolescenziale [18].

La TAC del torace è più sensibile della radiografia nel delineare l'anatomia dell'apparato respiratorio e viene indicata in tutti quei casi in cui i quadri radiografici sono equivoci come nel coinvolgimento endobronchiale, in presenza di bronchiectasie e nelle forme cavitare.

### Microbiologia

I materiali biologici più frequentemente utilizzati per esame microbiologico sono l'espettorato, l'aspirato gastrico, le urine e il liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL). In età pediatrica ottenere un espettorato è molto difficile, si utilizza quindi l'aspirato gastrico eseguito al risveglio a digiuno, in

modo che possa contenere tutte le secrezioni deglutite durante la notte. Sono necessari per una corretta diagnosi almeno tre campioni raccolti in tre giorni consecutivi.

L'esame batterioscopico sfrutta la caratteristica dei micobatteri di trattenere coloranti anche dopo il trattamento con soluzioni acido-alcooliche (colorazione di Ziehl-Neelsen). Non è specifico per il bacillo tubercolare e risulta positivo anche in presenza di micobatteri non tubercolari e di altri organismi alcol-acido resistenti. Meno del 20% dei bambini con TBC accertata hanno campioni di espettorato e di aspirato gastrico positivo per bacilli alcool-acido resistenti, rispetto al 75% degli adulti, quindi in età pediatrica questo esame ha una valenza relativa [19]. L'esame microscopico trova il suo imprescindibile complemento nell'esame colturale dato che i vantaggi dell'uno compensano i limiti dell'altro: il primo è rapido, ma poco sensibile, il secondo è sensibile, ma lento. L'esecuzione del solo esame microscopico, infatti, non permette né di identificare i micobatteri presenti, né di testarne la sensibilità ai farmaci. L'esame colturale rappresenta ancora oggi il "gold standard" per la diagnosi. I tempi di coltura richiedono generalmente da tre ad otto settimane.

Solo il 40% dei bambini ha un esame colturale da aspirato gastrico positivo per *Mycobacterium Tuberculosis*, pertanto il 60% dei casi non viene dia-

**Tabella 2** Caratteristiche dei test diagnostici. TST, Tubercolin Skin test; QFT®-TB Gold test, Quantiferon TB Gold test; T-SPOT. TB test, Elispot test. BCG, bacillo Calmette-Guérin; MOTT, micobatteri non tubercolari (*mycobacteria other than tuberculosis*); PPD, derivato proteico purificato; INF, interferone.

	TST	QFT®-TB Gold	T-SPOT.TB
Esecuzione	In vivo	In vitro	In vitro
Visita di ritorno	Si	No	No
Cross-reattività			
BCG	Si	No	No
MOTT	Si	No	No
Effetto booster	Si	No	No
Antigeni usati	PPD	Esat-6 / Cfp-10	Esat-6 / Cfp-10
Tipo di risposta	Ipersensibilità ritardata	Produzione di IFN- $\gamma$	Produzione di IFN- $\gamma$
Tipo di risultato	Infiltrato cutaneo	Concentrazione di IFN	Numero di linfociti antigene-specifici
Sensibilità della popolazione generale	75-90%	90%	92-96%
Specificità della popolazione generale	Bassa	98%	92%

gnosticato su base microbiologica [20].

Altra metodica usata è la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), metodo di amplificazione degli acidi nucleici, tramite reazione a catena polimerasica, che non ricerca direttamente i microorganismi bensì le sequenze specifiche di acido nucleico presenti nel loro genoma.

## Trattamento

La scelta dello schema terapeutico più adeguato in caso di sospetta infezione o malattia tubercolare dipende da diversi fattori: classificazione e localizzazione della malattia, potenziali effetti collaterali e interazioni dei farmaci e laddove disponibile sensibilità del micobatterio ai principi attivi.

### Esposizione

In caso di pazienti asintomatici entrati in contatto con un caso di TBC, in presenza di intradermoreazione di Mantoux e/o IGRA e radiografia del torace negativi, si parla di "esposizione" o "contatto". Le Linee Guida del Ministero della Salute raccomandano nei bambini di età uguale o inferiore a cinque anni e nei soggetti gravemente immunodepressi, la profilassi con isoniazide, da iniziare subito dopo l'esposizione. Il trattamento potrà essere sospeso qualora il test cutaneo, eseguito dopo dieci-dodici settimane dall'ultimo contatto, risulti ancora negativo. I pazienti esposti di età superiore ai cinque anni e immunocompetenti vanno solo controllati in attesa di eseguire il secondo test [21].

### Infezione

Anche nel caso di infezione tubercolare il farmaco di prima scelta è l'isoniazide al dosaggio di 5-10 mg/kg/die (max 300 mg/die). La Letteratura internazionale concorda nel ritenere ottimale un regime di durata di nove mesi, accettabile quello di sei mesi. In caso di scarsa tolleranza all'isoniazide o di forme resistenti all'isoniazide si può utilizzare la rifampicina per quattro mesi [22-23].

### Malattia

In caso di malattia, per la corretta impostazione della terapia antitubercolare, vanno tenuti in considerazione tre ordini di fattori: le caratteristiche biologiche del *Mycobacterium Tuberculosis*, la cinetica e la dinamica dei farmaci utilizzati e la patologia d'organo determinata dall'agente patogeno. Allo scopo di prevenire l'emergenza di ceppi farmacoresistenti

è necessaria la somministrazione contemporanea di almeno due agenti nei confronti dei quali il batterio si dimostri sensibile: in pratica, nel panorama epidemiologico attuale in cui le resistenze primarie sono già diffuse, il regime terapeutico standard contiene quattro farmaci antitubercolari. La durata del trattamento deve essere sufficientemente lunga da eradicare la popolazione di micobatteri a lento metabolismo, responsabili di recidive se il trattamento è di durata inadeguata. Il trattamento si divide in una fase iniziale, o battericida, e in una fase di mantenimento, o sterilizzante. Durante la fase iniziale viene eliminata la maggior parte dei bacilli tubercolari, i sintomi si risolvono e il paziente cessa di essere contagioso.

La fase di mantenimento è necessaria al fine di eliminare i micobatteri persistenti e prevenire le recidive. Attualmente i farmaci antitubercolari di prima linea impiegati sono: isoniazide (Ini), rifampicina (Rif), pirazinamide (Pza) ed etambutolo (Etm); i primi tre ad attività battericida, l'ultimo ad attività batteriostatica e battericida se ad alto dosaggio. Il regime standard raccomandato per il trattamento della TBC è costituito da una terapia di due mesi con Ini, Rif, Pza ed Etm, seguito da altri quattro mesi di Rif e Ini [24-25].

Supplementazioni con piridossina (vitamina B6) sono raccomandate contemporaneamente all'impiego dell'Ini per prevenire la neurite, soprattutto nei bambini malnutriti. In caso di linfadenite mediastinica, di meningite e di pericardite è consigliato, oltre alla terapia antitubercolare, l'utilizzo dei corticosteroidi per due-tre settimane. Negli ultimi anni sta acquisendo una rilevanza sempre maggiore il problema delle resistenze ai farmaci antitubercolari. Questa nuova situazione rappresenta la sfida maggiore nella terapia della TBC e richiede competenze altamente specialistiche (Tabella 3).

## Follow-up

I bambini in trattamento per malattia tubercolare vanno valutati mensilmente, per controllare la tolleranza e gli eventuali effetti collaterali della terapia, l'aderenza alla terapia, l'incremento ponderale e per escludere l'eventuale diffusione della malattia. Se le transaminasi basali sono normali e il paziente non presenta fattori di rischio (età maggiore di 35 anni, anziani, epatite cronica B, C o altre forme di epatopatia, abuso di alcool, uso di altre terapie epatotossiche, pregressa epatite in corso

di antitubercolari, gravida o nei primi tre mesi *post-partum*, pazienti HIV-positivi) è sufficiente un controllo della funzionalità epatica a due settimane dall'inizio della terapia.

Se non vi è evidenza di epatotossicità al primo controllo, il *follow-up* può proseguire solo con controlli clinici, con attenta monitorizzazione di eventuali segni o sintomi. Generalmente comunque i bambini hanno una buona tollerabilità alla terapia.

Nei pazienti con TBC polmonare è raccomandata l'esecuzione di una radiografia toracica di controllo dopo due mesi di terapia e alla fine del trattamento; controlli radiologici successivi sono necessari solo in caso di coinvolgimento polmonare esteso. Generalmente dopo la fine del trattamento non

sono necessari altri controlli.

### Prognosi

Se eseguito adeguatamente il trattamento dell'infezione tubercolare ha dimostrato un'efficacia molto elevata nel prevenire l'insorgenza di malattia in età pediatrica [26-27].

La TBC rimane comunque una delle dieci maggiori cause di mortalità in età pediatrica. Le stime globali hanno calcolato che ogni anno muoiono circa 130.000 bambini a causa della TBC. Se la TBC attiva non viene diagnosticata e trattata, il tasso di mortalità stimato è 18 per 100.000 infetti nei bambini di età compresa tra zero e quattro anni (la metà di questi per meningite) e 9 per 100.000 in quelli di

**Tabella 3** Schemi terapeutici raccomandati dalle Società Scientifiche British Thoracic Society (BTS), dall'American Thoracic Society (ATS), dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e i dosaggi dei farmaci antitubercolari più utilizzati. E, etambutolo; Eth, etionamide; H, isoniazide; R, rifampicina; S, streptomina; SNC, sistema nervoso centrale; TBC, tubercolosi; Z, pirazinamide.

Forma clinica	Regime terapeutico	
	Fase d'attacco	Mantenimento
TBC polmonare escreato-negativa	2 HRZE	4 HR o 6 HE
Forme extrapolmonari non gravi (linfo-ghiandolare)	2 HRZE	4 HR o 6 HE
TBC polmonare escreato-positiva	2 HRZE	4 HR o 6 HE
TBC polmonare escreato-negativa con esteso coinvolgimento parenchimale	2 HRZE	4 HR o 6 HE
Forme extrapolmonari gravi (senza coinvolgimento dell'SNC)	2 HRZE	4 HR o 6 HE
Forme ossee	2 HRZE	10 HR
Coinvolgimento dell'SNC	2 HRZE	10 HR
	2 HRZ (S o Eth)	7-10 HR
	2 HRZEth (per sei mesi)	nessuno
	2 HRZ (S o E)	10 HR
TBC multi-farmaco resistente	Contattare esperto nel campo	

## Bibliografia

1. WHO Report 2011. *Global Tuberculosis Control*. Disponibile on line [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb). Ultimo accesso 21/1/2013.
2. WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Disponibile on line [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb). Ultimo accesso 21/1/2013.
3. Schwander S, Dheda K. *Human lung immunity against Mycobacterium tuberculosis: insights into pathogenesis and protection*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (6): 696-707.
4. Raja A. *Immunology of tuberculosis*. *Ind J Med Res* 2004; 120: 213-232.
5. Newton S, Brend AJ, Anderson S, et al. *Paediatric tuberculosis*. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 498-510.
6. Cruz AT, Strake JR. *Clinical Manifestations of tuberculosis in children*. *Paed Resp Reviews* 2007; 8: 107-111.
7. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. *Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges*. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 1078-1090.
8. Starke JR. *Tuberculosis*. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric infectious diseases: principles and practices*. Philadelphia:WB Saunders 2002: 396-419.
9. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, et al. *Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis*. *JAMA* 2005; 293: 2740-2745.
10. Pai M, Riley LW, Colford JM, et al. *Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review*. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-776.
11. Kampmann B, Tena-Coki G, Anderson S. *Blood tests for diagnosis of tuberculosis*. *Lancet* 2006; 368: 282.
12. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. *Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States*. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49-55.
13. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, et al. *Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents*. *Pediatrics* 2009; 123: e419-e424.
14. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. *Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test*. *Eur Respir J* 2009; 33 (6): 1374-1382.
15. CDC [Centers for Disease Control and Prevention]. *Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis*. *Infection United States*. 2010. Recommendations and Reports 2010; 59 (RR05): 1-25.
16. Detjen AK, Keil T, Roll S, et al. *Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 322-328.
17. American Academy of Pediatrics. *Tuberculosis*. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL, USA; American Academy of Pediatrics 2003: 642-660.
18. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, et al. *Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis*. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1153-1156.
19. Starke JR. *Pediatric tuberculosis: time for a new approach*. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83: 208.
20. Canetti G, Froman S, Grosset J, et al. *Mycobacteria: laboratory methods for testing drug susceptibility and resistance*. *Bull WHO* 1963; 29: 565-578.
21. Ministero della Salute. *Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi: "Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale"*. Testo integrale. 2010. Disponibile on-line [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1661\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1661_allegato.pdf). Ultimo accesso 16 gennaio 2013).
22. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. *Committee on Latent Tuberculosis Infection Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.

- 23.** Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167 (4): 603-662.
- 24.** WHO. *Treatment of tuberculosis Guidelines*. Fourth edition. 2009. Disponibile on line [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb). Ultimo accesso 21/1/2013.
- 25.** WHO. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. 2010. Disponibile on line [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb). Ultimo accesso 21/1/2013.
- 26.** Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, et al. *The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective*. Int J Lung Dis 2005; 9 (12): 1305-1313.
- 27.** Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et al. *Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons*. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001363.
- 28.** Hsu KHK. *Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents*. JAMA 1984; 251: 1283-1285.

Alessia Nucci, Arianna De Matteis, Ornella Varone, Francesca Lippi, Clementina Canessa, Massimo Resti, Chiara Azzari

Dipartimento di Immunologia Pediatrica, Università degli Studi di Firenze, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

# Le infezioni polmonari pneumococciche

## *Pneumococcal pulmonary infections*

**Parole chiave:** polmonite pneumococcica

**Keywords:** pneumococcal pneumonia

**Riassunto.** Lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente più comune di malattia batterica invasiva. Ogni anno a livello mondiale, nella sola popolazione pediatrica, è responsabile di più di un milione di decessi per polmonite, meningite e setticemia. La diffusione della vaccinazione con il vaccino coniugato 7-valente ha permesso di ridurre drasticamente l'incidenza e la mortalità delle patologie infettive invasive da pneumococco. Nonostante gli indubbi benefici apportati dal vaccino, la riduzione delle forme infettive mediate dai sierotipi in esso contenuti non ha però determinato una riduzione delle forme complicate di infezione pneumococcica, in particolare degli empiemi pleurici. L'abuso della terapia antibiotica, il normale trend secolare e in parte la selezione creata dal vaccino hanno infatti comportato un aumento della diffusione dei sierotipi pneumococcici più aggressivi. La risposta a tale problematica, secondo i dati preliminari di efficacia, sembra essere il vaccino 13-valente.

Accettato per la pubblicazione il 25 febbraio 2013.

Corrispondenza: Clementina Canessa, Dipartimento di Immunologia Pediatrica, Università degli Studi di Firenze, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
e-mail: c.canessa@meyer.it

### Epidemiologia

Lo *Streptococcus pneumoniae*, comunemente noto come pneumococco, è un importante patogeno responsabile di forme non invasive di malattia, quali otiti medie acute e sinusiti, ma anche di patologie infettive invasive (*Invasive Pneumococcal Disease*, IPD), quali la meningite e la sepsi pneumococcica. Queste ultime, nonostante i progressi in ambito diagnostico e terapeutico, hanno ancora una morbilità e mortalità molto elevate. Nei bambini di tutto il mondo, ogni anno, lo *Streptococcus pneumoniae* causa più di 1,2 milioni di morti per sepsi, meningite e polmonite [1].

È inoltre un comune colonizzatore delle mucose nasofaringee, in particolare nei bambini al di sotto dei due anni di età introdotti in comunità, dove si riscontrano percentuali di colonizzazione del 60%. Ne consegue perciò che proprio i bambini al di sotto dei cinque anni di età, insieme ai soggetti di età maggiore di 65 anni e agli immunodepressi, rappresentano la categoria maggiormente a rischio di infezioni pneumococciche invasive. In particolare il picco massimo di incidenza di malattia pneumococcica si

osserva nei bambini di età compresa tra i sei mesi e i cinque anni [2].

L'analisi epidemiologica della patologia da *Streptococcus pneumoniae* è complicata dall'esistenza di 90 sierotipi diversi del batterio, caratterizzati da una diversa composizione dei polisaccaridi capsulari. In era pre-vaccinale l'incidenza annuale di polmonite pneumococcica era di 15-30 casi su 100.000 abitanti, raggiungendo però più di 150 casi su 100.000 nella popolazione pediatrica al di sotto dei due anni di vita [3]. I sierotipi che più frequentemente erano associati a IPD erano il 14, il 6B, il 19F e il 23F. Con l'introduzione del vaccino anti-pneumococco coniugato 7-valente (PCV-7), all'inizio del XXI secolo si è registrata una drammatica riduzione dell'incidenza delle malattie invasive da pneumococco, ottenendo una diminuzione del 70% dei casi nei bambini di età zero-due anni e, seppur in modo minore, anche tra i bambini di età maggiore, gli adulti e le persone anziane non vaccinate [4].

## Patogenesi

Lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente più comune di malattia batterica invasiva.

L'infezione è più frequente nel periodo invernale. La trasmissione avviene per via aerea tramite *droplet* di saliva e secrezioni respiratorie. Il periodo d'incubazione è variabile da uno a sette giorni ma quello di contagiosità non è noto. Il serbatoio è costituito dal rinofaringe dei portatori sani e dei malati [5]. La colonizzazione iniziale dell'orofaringe è mediata dal legame dei batteri alle cellule epiteliali per mezzo di adesine proteiche di superficie mentre il principale fattore di virulenza del batterio è costituito dalla capsula polisaccaridica: essa rappresenta infatti la *conditio sine qua non* del potere patogeno dello *Streptococcus pneumoniae*, grazie alla sua potente azione antifagocitaria [6]. Fattori predisponenti sono le infezioni virali delle alte vie respiratorie (come l'influenza), l'inalazione di anestetici irritanti, traumi toracici, l'insufficienza cardiaca e in generale tutti i fattori in grado di favorire l'insorgenza di edema polmonare, forme di immunodeficienze congenite che coinvolgono l'immunità umorale (come l'agammaglobulinemia X-linked), deficit dei primi fattori della cascata del complemento (C1-C4) e terapie immunosoppressive [7]. I principali fattori di rischio invece sono rappresentati dall'età inferiore ai due anni e maggiore di 65 anni, dalla presenza di bambini in famiglia che frequentano asili nido e dalla presenza di patologie croniche sottostanti (quali diabete mellito, cardiopatie, neoplasie, insufficienza renale e soprattutto patologie polmonari croniche). In particolare sono considerati ad elevato rischio di IPD (frequenza di malattia invasiva maggiore ai 150 casi su 100.000 abitanti per anno) soggetti con anemia falciforme, asplenia congenita/acquisita, disfunzione splenica, infezione da HIV, impianto cocleare [5]. I principali sierotipi implicati nelle IPD sono l'1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C, e 19A [8].

## La polmonite pneumococcica

Si sviluppa la polmonite quando i batteri raggiungono e si moltiplicano negli spazi alveolari. L'interazione cellule dell'ospite-batterio che ne deriva è la principale responsabile delle manifestazioni cliniche della patologia. Tipicamente uno-tre giorni prima dell'inizio della malattia i soggetti presentano sintomi di un'infezione virale del tratto respiratorio ovvero rinite, febbre di grado non elevato e

malessere generale. Successivamente si ha la comparsa improvvisa di brividi violenti e febbre elevata (39-42 °C). La maggior parte dei pazienti appare sofferente, manifesta una tosse produttiva con un espettorato striato di sangue e, in genere, dolore toracico (segno di pleurite). Si può sviluppare dispnea, cianosi periorale, rientramenti costali, allungamento delle pinne nasali e distensione addominale (soprattutto nel lattante). Nel caso di interessamento dei lobi polmonari superiori si può presentare meningismo; se invece è interessato il lobo polmonare inferiore destro, per irritazione diaframmatica, si può verificare una sintomatologia simil-appendicite con dolore addominale riflesso [2]. La malattia è solitamente localizzata ai lobi inferiori dei polmoni, con il tipico pattern radiologico di polmonite lobare. I reperti auscultatori tipici in fase acuta sono rantoli crepitanti, riduzione del murmure vescicolare e, in alcuni casi, soffio bronchiale [9]. I pazienti normalmente guariscono rapidamente dopo l'inizio di un'appropriate terapia antibiotica, con completa risoluzione del quadro radiologico in due-tre settimane.

La mortalità è del 5%, ma la probabilità di decesso è influenzata dal sierotipo del microrganismo, dall'età e dalla patologia di base del paziente. La mortalità è considerevolmente più elevata in pazienti con malattia provocata dallo *Streptococcus pneumoniae* di tipo 3, così come in pazienti anziani e con batteriemia documentata. Anche i pazienti con disfunzione splenica o splenectomia possono contrarre una malattia pneumococcica grave, a causa della minore eliminazione batterica dal torrente ematico e dalla produzione insufficiente di anticorpi precoci. In questi pazienti la malattia è associata ad un decorso fulminante e ad un elevato tasso di mortalità [10].

## Complicanze

Nonostante l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica abbia determinato una riduzione della morbilità della polmonite pneumococcica, l'empiema rimane un importante problema clinico, rappresentando la più comune complicanza di polmonite da *Streptococcus pneumoniae*. Si riscontra infatti in circa il 2% dei casi di ospedalizzazione per polmonite da qualunque causa e in circa il 40% di quelle da pneumococco [11]. Empiemi causati da pneumococco si riscontrano prevalentemente nella fascia di età compresa tra i due e i sei anni di vita.

Se ne deve sospettare la presenza qualora persistano versamento pleurico, febbre e leucocitosi dopo quattro-cinque giorni di terapia antibiotica specifica [9].

L'incidenza degli empiemi pleurici è variabile nel tempo ma è andata aumentando negli ultimi quindici-venti anni [12]. Tale incremento sembra essere in parte correlato alla diffusione di sierotipi pneumococcici particolarmente aggressivi e non contenuti nel vaccino 7-valente e in parte all'incremento delle infezioni da stafilococco (soprattutto meticillino-resistente) facilitate dall'uso indiscriminato degli antibiotici. L'introduzione della vaccinazione con vaccino 7-valente (dal 2001 negli USA e successivamente in Europa) non è stata infatti in grado di frenare l'incremento dei casi di empiema pleurico iniziato nel decennio precedente. Mentre l'incidenza delle ospedalizzazioni delle polmoniti pneumococciche si è notevolmente ridotta grazie all'uso del vaccino, quella degli empiemi ha continuato invece ad aumentare [13]. Non tutti i sierotipi pneumococcici sono in grado di causare empiema con la stessa probabilità.

I sierotipi più frequentemente associati ad empiema sono infatti l'1, 3, 7F, 14 e 19A [11, 14], ovvero quelli non contenuti nel vaccino 7-valente. In un recente studio americano si è visto come, su 49 casi pediatrici di empiema pleurico, i principali sierotipi rappresentati sono il 3 (26,5%) e 19A (22,4%), seguiti dai sierotipi 7F e 1 [15]. I dati preliminari di efficacia del vaccino 13-valente, che contiene anche i sierotipi 1, 3 e 19A, stanno però dimostrando la rapida diminuzione anche degli empiemi pneumococcici.

Recentemente è emerso inoltre che l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), usati comunemente come antipiretici ed analgesici in corso di patologie infiammatorie acute, in soggetti con polmonite pneumococcica determina un prolungamento della durata di malattia e un rischio di sviluppo di complicanze 8,1 volte superiore rispetto al controllo [16-18]. In particolare si è visto che l'ibuprofene sembra essere associato a un rischio di empiema di quattro volte superiore rispetto ai pazienti che non ne hanno fatto uso [17]. Tale correlazione vede molteplici spiegazioni. Prima fra tutte, la somministrazione del farmaco, mascherando importanti segni di flogosi, porta ad una erronea valutazione della gravità della patologia e ad un ritardo della valutazione da parte del curante in quanto il bambino viene trattato a domicilio per un tempo maggiore.

Inoltre, è stato dimostrato che l'ibuprofene, a seconda del dosaggio utilizzato, può avere effetti pro-infiammatori, aumentando la chemiotassi dei neutrofili e il livello di citochine pro-infiammatorie nella sede di infezione [19]. Non si ha invece aumento del rischio di empiema pleurico con la somministrazione né di corticosteroidi né di paracetamolo né di aspirina [18, 20].

Un versamento parapneumonico di scarsa entità si forma in quasi il 50% dei casi ma solo in una minoranza è necessaria una toracentesi. Tale procedura si rende necessaria in caso di raccolta saccata, pH del liquido pleurico inferiore a 7,2, concentrazione di glucosio nel liquido pleurico inferiore 60 mg/dL, positività del liquido pleurico alle indagini di laboratorio, presenza di abbondante pus nel liquido pleurico (Figura 1) [9].

Una batteriemia si verifica nel 25-30% dei pazienti con polmonite pneumococcica e in più dell'80% dei pazienti affetti da meningite. Tuttavia i batteri non sono generalmente presenti nel torrente ematico in pazienti affetti da sinusite e otite media. La diffusione in circolo dei batteri può portare a complicanze quali l'endocardite (che si può verificare sia in pazienti con valvole cardiache normali sia danneggiate in precedenza, determinando frequentemente un danno del tessuto valvolare [21]) o l'artrite pneumococcica, forma rara di artrite purulenta acuta.



**Figura 1** Immagine radiografica di polmonite pneumococcica complicata da versamento pleurico.

## Diagnosi

La ricerca degli antigeni solubili permette di ottenere una rapida ed accurata diagnosi di infezione pneumococcica. Sono disponibili in commercio kit per test di agglutinazione su latex, utilizzati per la ricerca di antigeni batterici specifici su liquidi biologici come liquor e sangue [22] o kit per il saggio immunologico di campioni di urine per la ricerca del polisaccaride C dello streptococco.

Tali test risultano però positivi anche in bambini sani portatori dello pneumococco in faringe. Per questa ragione, il test non è raccomandato in età pediatrica [2]. Gli esami colturali, considerati a tutt'oggi come test di riferimento per la diagnostica delle IPD, sono lenti e possono risultare falsamente negativi a causa di molteplici fattori, primo fra tutti una terapia batterica in atto.

Lo strumento migliore di cui attualmente disponiamo per ottenere una diagnosi non solo qualitativa eziologica e sierotipica del batterio, ma anche quantitativa, è la PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Tale tecnica molecolare, ideata da Kary Mullis nel 1983, permette di identificare piccolissime quantità di acidi nucleici da qualunque patogeno senza dipendere dalla vitalità del germe (non viene perciò alterata da una precedente terapia antibiotica) offrendo risultati in tempi brevi, utilizzando apparecchiature semplici e automatizzate e ad un costo inferiore rispetto alle altre metodiche elencate [23-24]. La PCR serve dunque a fare diagnosi di infezioni batteriche e virali in modo molto più rapido e sensibile rispetto alle tecniche tradizionali. Dieci anni dopo la nascita della PCR standard è stato messo a punto un nuovo modello di analisi ancora più rapida, la Real-time PCR (RT-PCR) [25]: tale metodica permette di effettuare contemporaneamente la fase di amplificazione e quella della rivelazione accorciando notevolmente i tempi della procedura.

Per monitorare l'andamento epidemiologico dei germi, allo scopo di scegliere adeguatamente i sierotipi su cui poter costruire un vaccino specifico, si possono eseguire studi di sierotipizzazione del patogeno causale. La PCR *real-time* si è dimostrata efficace nella sierotipizzazione dei patogeni, mostrando addirittura una maggiore sensibilità rispetto alla Multiplex PCR [26] per la sierotipizzazione dello pneumococco in qualsiasi liquido biologico (sangue, liquido cerebro-spinale, liquido pleurico, tampone nasofaringeo).

## Terapia

Se si sospetta un'infezione pneumococcica, la terapia iniziale in attesa della conferma diagnostica deve basarsi sulle caratteristiche locali di resistenza. La terapia più adatta si avvale dell'uso degli antibiotici  $\beta$ -lattamici o dei macrolidi ma, a partire dagli anni Settanta, un numero sempre maggiore di ceppi batterici isolati ha mostrato un qualche grado di resistenza alla penicillina ed agli altri  $\beta$ -lattamici e, più recentemente, anche ai macrolidi. La selezione dei ceppi antibiotico-resistenti in tutto il mondo contribuisce per la maggior parte alla prevalenza di resistenza multifarmacologica [27]. I batteri con sensibilità intermedia (MIC da 0,1 a 1,0 mg/mL) possono essere trattati con dosi ordinarie od elevate di penicillina G o altri  $\beta$ -lattamici. Nel caso di infezioni gravi e mediate da pneumococchi altamente resistenti (MIC > 1,0 mg/ml), dato che tendono ad essere resistenti anche a tutte le cefalosporine di prima e a diverse di seconda generazione, possono essere impiegate cefalosporine di terza generazione (come la cefotaxime, il ceftriaxone, la cefepime e la cefpodoxime) da sole o in associazione alla vancomicina e/o rifampicina. Vista però un'aumentata frequenza di ceppi isolati con ridotta sensibilità al ceftriaxone o al cefotaxime sono stati testati alcuni dei fluorochinoloni più recenti quali l'ofloxacina e la sparfloxacina che sembrano promettenti per il trattamento delle infezioni da pneumococchi fortemente resistenti alla penicillina [28].

## Prevenzione

L'intervento preventivo contro l'infezione da pneumococco si rende necessario al fine di prevenire le IPD, di ridurre il *carriage*, di limitare la trasmissione inter-individuale, di indurre una diminuzione dell'antibiotico-resistenza e, di conseguenza, di permettere il recupero dell'efficacia della terapia antibiotica. La molteplicità dei sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* ha reso estremamente complessa la preparazione di un vaccino efficace. Uno dei principali bersagli della risposta immunitaria anti-pneumococco è rappresentato dal polisaccaride capsulare. Gli antigeni polisaccaridici capsulari sono però individuali per ogni sierotipo di pneumococco e un vaccino prodotto contro un singolo sierotipo avrebbe quindi un utilizzo limitato. Per questo motivo la ricerca si è rivolta alla produzione di vaccini che contenessero antigeni derivati dal maggior numero possibile di sierotipi pneumococcici [2].

Il primo vaccino utilizzato, messo in commercio nel 1977, conteneva quattordici antigeni polisaccaridici, ma è stato ben presto sostituito nel 1983 dal vaccino 23 valente (PPV23) [29], contenente i polisaccaridi capsulari purificati da ventitré sierotipi pneumococcici (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 15F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), responsabili di quasi la totalità dei casi di batteriemia e meningite nei bambini e dell'85% dei casi di otite media acuta [30].

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha consigliato la vaccinazione per gli adulti sani oltre i 65 anni e per soggetti di età compresa tra i 2 e 65 anni con fattori di rischio. Ma i polisaccaridi contenuti nel vaccino avevano la capacità di stimolare direttamente le cellule B producenti immunoglobine (Ig) senza però interagire con le cellule T (senza perciò indurre memoria immunologica né *switch* isotipico da IgM a IgG). Inoltre i titoli anticorpali medi ottenuti dopo la somministrazione vaccinica erano particolarmente bassi nei bambini, in particolare sotto i due anni: si tratta di un limite importante, considerato che proprio questa è la fascia d'età più colpita da meningite e sepsi pneumococcica [31]. Il vaccino, poi, non aveva alcuna efficacia nel ridurre lo stato di portatore.

Allo scopo di superare le numerose limitazioni del vaccino 23-valente, nel 2000 negli Stati Uniti è stato messo a punto il vaccino 7 valente (PCV7, Prevenar®, Wyeth), contenente i sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F [32]. Tale vaccino è "timo-dipendente", in grado cioè di creare una memoria immunitaria con produzione di IgG. Si è dimostrato immunogeno anche nei bambini di età inferiore ai due anni, perfino alla prima somministrazione a tre mesi. L'immunizzazione con PCV7 ha dimostrato un'elevata efficacia clinica nel ridurre il rischio di meningiti e setticemie (90-95%) [33], ed ha rivelato inoltre un'ottima capacità di ridurre lo stato di portatore nasofaringeo [34], garantendo così anche ai soggetti non vaccinati una maggiore protezione dalle IPD sfruttando la così detta *herd immunity* (immunità di gregge). Infatti nel 2004 negli USA l'incidenza di IPD si è ridotta del 77% nei bambini di età inferiore all'anno, del 83% nei bambini di un anno e del 73% nei bambini con età maggiore di due anni [4]. Gli studi di sicurezza, effettuati su decine di migliaia di dosi somministrate, non hanno mai evidenziato effetti avversi gravi. Anche per quanto riguarda le reazioni locali (rossore,

edema, dolore) queste si verificano raramente, con una frequenza analoga a quella del vaccino per difterite, tetano e pertosse. Pertanto l'ACIP raccomanda la vaccinazione con PCV7 ai bambini di età inferiore ai 23 mesi, ai bambini di età compresa fra 24 e 59 mesi con fattori di rischio (emoglobinopatie, asplenia, immunodeficienze, patologie croniche) e ai bambini che frequentano centri di assistenza diurna, asili nido e scuole materne.

A fronte degli indubbi benefici portati dalla vaccinazione anti-pneumococcica, si è verificato però un incremento del numero di casi di infezioni invasive dovuti a sierotipi non contenuti nel vaccino (sierotipi non vaccinali), fenomeno noto come "replacement" o rimpiazzo dei sierotipi [40]. Tale fenomeno ha condotto alla formulazione di nuovi vaccini contenenti i sierotipi più frequentemente capaci di dare malattie invasive [35]. Nel febbraio 2010 la Food and Drug Administration (FDA) ha conferito la licenza al vaccino anti-pneumococcico 13-valente (PCV13, Prevenar 13®, Merck). Il nuovo vaccino raccoglie l'eredità di Prevenar, amplificandone la copertura contro le infezioni da pneumococco attraverso l'aggiunta di sei nuovi sierotipi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). La proteina *carrier* utilizzata è la CRM<sub>197</sub>. L'uso del vaccino 13-valente è stato approvato nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 71 mesi [36]. Viene somministrato per via intramuscolare in tre dosi entro il primo anno di vita (età a più alto rischio di esposizione) secondo il protocollo al terzo, quinto e undicesimo-tredicesimo mese, generalmente in co-somministrazione all'esavalente (DTPa-HBV-IPV-Hib) [37]. Nei bambini che effettuano la prima dose tra i sette e gli undici mesi di vita sono previste due sole dosi, mentre una sola iniezione è sufficiente nei bambini di età maggiore ai dodici mesi. Il vaccino PCV13 può essere usato anche in bambini che abbiano completato la vaccinazione con PCV7, oppure in bambini di età maggiore ai cinque anni con una condizione patologica di base tale da avere un maggior rischio di contrarre malattia pneumococcica. La somministrazione di PCV13 deve sempre essere separata dall'ultima dose di PCV7 da almeno otto settimane [5]. Il nuovo vaccino possiede un buon profilo di tollerabilità, con effetti collaterali per lo più lievi, del tutto comparabili a quelli degli altri vaccini: febbre, irritabilità, sonnolenza, perdita di appetito e reazioni locali come eritema, dolore e indurimento in sede d'iniezione [38]. La riduzione delle infezioni

da pneumococco determinata dal vaccino ha riguardato ovviamente quelle dovute ai sierotipi in esso contenuti (sierotipi vaccinali) e, seppure più limitatamente, anche infezioni dovute a sierotipi immunologicamente correlati (*vaccine-related*) come ad esempio i sierotipi 23B e 6A. L'uso del vaccino ha inoltre determinato una riduzione delle infezioni dovute a ceppi di pneumococco antibiotico-resistenti [39], in quanto la maggior parte di essi appartengono ai sierotipi contenuti nel PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F). Sarà fondamentale a questo punto effettuare una stretta sorveglianza dei sierotipi circolanti, per verificare l'attesa emergenza di sierotipi non vaccinali nella popolazione. Nel frattempo, per tentare di arginare il fenomeno del *replacement* dei sierotipi sono in fase di sviluppo vaccini anti-pneumococco di natura proteica. Questi vaccini, conosciuti come PbPVs (*Protein-based Pneumococcal Vaccines*), si basano su potenziali antigeni proteici cross-reattivi con una potenziale protezione sierotipo-indipendente. I nuovi vaccini si basano prevalentemente su citolisine e proteine di superficie [41]. La loro efficacia è stata per ora testata però solo in laboratorio e su animali.

## Conclusioni

Un programma di sorveglianza attiva effettuato in dieci ospedali negli anni 2002-2003 in Italia ha

dimostrato che PCV-7, PCV-10 e PCV-13 avrebbero potuto prevenire, rispettivamente, il 70, l'80 e quasi il 90% delle IPD nei bambini di età inferiore a due anni [42]. Riguardo i bambini di età inferiore ai cinque anni, studi condotti negli stessi anni hanno dimostrato che PCV-7, PCV-10 e PCV-13 avrebbero potuto prevenire rispettivamente il 65-80%, l'80-90% e il 90-100% dei casi di IPD nel periodo compreso tra il 1997 e il 2003 [42-44]. È pertanto fondamentale, visto l'impatto epidemiologico delle infezioni invasive da pneumococco e l'efficacia dimostrata dai vaccini 7 e 13-valente, aumentare la copertura vaccinale inserendo la vaccinazione nei calendari vaccinali di ogni nazione e regione.

Attualmente i dati disponibili mostrano che il vaccino PCV-13 è la migliore strategia proponibile per la vaccinazione di massa. È essenziale però, visto il cambiamento nella distribuzione dei sierotipi pneumococcici in seguito all'introduzione del vaccino PCV-7, monitorizzare l'attuale distribuzione dei vari sierotipi tramite un'attenta sorveglianza epidemiologica, ai fini di pianificare correttamente una strategia di vaccinazione di massa. Le tecniche di diagnostica molecolare, quali la RT-PCR, rappresentano un valido strumento in tal senso, vista la loro elevata sensibilità e specificità.

## Bibliografia

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374 (9693): 893-902.
2. De Martino M. *Pediatrics*. Napoli: EdiSES. 2011.
3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1737-1746.
4. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54 (36): 893-897.
5. Pickering L, Baker C, Long S, et al. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease*. 28<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village (Illinois, USA): American Academy of Pediatrics. 2009.
6. Hava DL, LeMieux J, Camilli A. From nose to lung: the regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors. *Mol microbiol* 2003; 50 (4): 1103-1110.
7. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. *Pediatrics di Nelson*, 18a edizione. Milano: Elsevier Masson Italia. 2009.
8. Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, et al. Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2010; 29 (2): 283-288.
9. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison, Principi di Medicina Interna*, 17a edizione. Milano: McGraw-Hill Companies. 2009.
10. Greene CM, Kyaw MH, Ray SM, et al.; and for the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Preventability of invasive pneumococcal disease and assessment of current polysaccharide vaccine recommendations for adults: United States, 2001-2003. *Clinical infectious diseases* 2006; 43 (2): 141-150.
11. Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, et al. Community acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in children: diagnosis and serotyping by real time polymerase chain reaction using blood samples. *Clinical infectious diseases* 2010; 51 (9): 1042-1049.
12. Langley JM, Kellner JD, Solomon N, et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC infectious diseases* 2008; 8 (1): 129.
13. Li S-TT, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125 (1): 26-33.
14. Obando I, Arroyo LA, Sánchez-Tatay D, et al. Molecular typing of pneumococci causing parapneumonic empyema in Spanish children using multilocus sequence typing directly on pleural fluid samples. *Pediatr Infect Dis* 2006; 25 (10): 962-963.
15. Yu J, Salamon D, Marcon M, et al. Pneumococcal serotypes causing pneumonia with pleural effusion in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (2): 534-538.
16. Voiriot G, Dury S, Parrot A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011; 139 (2): 387-394.
17. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clinical infectious diseases* 2002; 34 (4): 434-440.
18. François P, Desrumaux A, Cans C, et al. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr* 2010; 99 (6): 861-866.
19. Rinaldo JE, Pennock B. Effects of ibuprofen on endotoxin-induced alveolitis: biphasic dose response and dissociation between inflammation and hypoxemia. *Am J Med Sci* 1986; 291 (1): 29-38.
20. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001; 107 (5): 1108-1115.
21. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1 (3): 69-78.

- 22.** Shameem S, Vinod Kumar CS, Neelagund YF. *Bacterial meningitis: rapid diagnosis and microbial profile: a multicentered study.* J Commun Dis 2008; 40 (2): 111-120.
- 23.** Resti M, Micheli A, Moriondo M, et al. *Comparison of the effect of antibiotic treatment on the possibility of diagnosing invasive pneumococcal disease by culture or molecular methods: a prospective, observational study of children and adolescents with proven pneumococcal infection.* Clin Ther 2009; 31 (6): 1266-1273.
- 24.** Suzuki N, Yuyama M, Maeda S, et al. *Genotypic identification of presumptive Streptococcus pneumoniae by PCR using four genes highly specific for S. pneumoniae.* J Med Microbiol 2006; 55 (Pt 6): 709-714.
- 25.** Higuchi R, Fockler C, Dollinger G, et al. *Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions.* Biotechnology (NY) 1993; 11 (9): 1026-1030.
- 26.** Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. *Realtime PCR is more sensitive than multiplex PCR for diagnosis and serotyping in children with culture negative pneumococcal invasive disease.* PloS one 2010; 5 (2): e9282.
- 27.** Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, et al. *Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia.* Clin Infect Dis 2000; 30 (3): 520-528.
- 28.** Beers MH, Porter RS, Jones TV, et al. *The Merck manual of diagnosis and therapy, 18<sup>th</sup> edition.* Hoboken (New Jersey, USA): Wiley. 2007.
- 29.** *Pneumococcal polysaccharide vaccine.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989; 38 (5): 64-68, 73-76.
- 30.** Bartolozzi G, Guglielmini M. *Pediatria. Principi e pratica clinica.* III edizione. Milano: Elsevier Masson. 2008.
- 31.** Vierucci A, Careddu P, Castello MA, et al. *Pediatria generale e specialistica.* Rozzano (MI): Casa Editrice Ambrosiana. 2002 (In part. cap. 21: 927-931).
- 32.** Darkes MJM, Plosker GL. *Pneumococcal conjugate vaccine (Pnevnar; PNCRM7): a review of its use in the prevention of Streptococcus pneumoniae infection.* Paediatr Drugs 2002; 4 (9): 609-630.
- 33.** Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. *Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis.* N Eng J Med 2009; 360 (3): 244-256.
- 34.** Millar E V, O'Brien KL, Watt JP, et al. *Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population.* Clin Infect Dis 2006; 43 (1): 8-15.
- 35.** Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. *Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines.* Int J Infect Dis 2010; 14 (3): e197-e209.
- 36.** *Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59 (9): 258-261.
- 37.** Martínón-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety.* Pediatr Infect Dis J 2012; 31 (4): 392-399.
- 38.** Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. *Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada.* Pediatr Infect Dis J 2012; 31 (1): 72-77.
- 39.** Dagan R, Klugman KP. *Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance.* The Lancet Infect Dis 2008; 8 (12): 785-795.
- 40.** Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. *Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004.* J Infect Dis 2007; 196 (9): 1346-1354.
- 41.** Tai SS. *Streptococcus pneumoniae protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies.* Crit Rev Microbiol 2006; 32 (3): 139-153.

42. Tarallo L, Tancredi F, Schito G, et al. *Active surveillance of Streptococcus pneumoniae bacteremia in Italian children*. *Vaccine* 2006; 24 (47-48): 6938-6943.
43. D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, et al. *Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy*. *Vaccine* 2005; 23 (19): 2494-2500.
44. Gherardi G, D'Ambrosio F, Monaco M, et al. *Population structure of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Italy prior to the implementation of the 7-valent conjugate vaccine (1999-2003)*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28 (1): 99-103.

Susanna Esposito, Claudia Tagliabue, Rossana Tenconi, Nicola Principi

Clinica Pediatrica 1, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

# Impatto della resistenza ai macrolidi di *Mycoplasma pneumoniae* sul trattamento delle infezioni respiratorie

## *Impact of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae on treatment of respiratory infection*

**Parole chiave:** bambini, fluorochinoloni, macrolidi, resistenza ai macrolidi, *Mycoplasma pneumoniae*, tetracicline

**Keywords:** children, fluoroquinolones, macrolides, macrolide-resistant, *Mycoplasma pneumoniae*, tetracycline

**Riassunto.** Sebbene alcuni medici mettano in dubbio la rilevanza clinica del trattamento antibiotico nell'influire sui cambiamenti del corso naturale delle malattie respiratorie da *Mycoplasma pneumoniae* (MP), la maggior parte degli esperti suggeriscono che gli antibiotici debbano essere utilizzati sistematicamente in pazienti con infezioni respiratorie da esso provenienti, in particolare in quelle che coinvolgono le basse vie respiratorie. Macrolidi (ML), tetracicline (TC) e fluorochinoloni (FQ) sono i farmaci di scelta per l'infezione da MP, tuttavia solo gli ML sono approvati per l'età pediatrica. L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di analizzare le conoscenze relative alla resistenza di MP ai ML, e di discutere l'approccio più ragionevole per il trattamento dei pazienti con infezione da MP in un periodo in cui ceppi resistenti sono identificati sempre con maggior frequenza. I risultati mostrano che non è necessario nessun cambiamento nella prescrizione degli ML nei Paesi in cui l'incidenza di MP resistente agli ML è bassa, mentre in Paesi in cui i ceppi di MP resistenti agli ML sono molto comuni la sostituzione di un ML con una TC o un FQ deve essere considerata a seconda della gravità della malattia. Non vi è, però, alcuna necessità di modificare in modo sistematico l'uso degli ML in caso di malattia da lieve-moderata; devono, invece, essere prescritti altri antibiotici se i sintomi persistono o vi sono segni di peggioramento clinico.

Accettato per la pubblicazione il 4 febbraio 2013.

Corrispondenza: Susanna Esposito, Clinica Pediatrica 1, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, via Commenda 9, 20122 Milano  
e-mail: susanna.esposito@unimi.it

## Introduzione

*Mycoplasma pneumoniae* (MP), benché sia talvolta la causa di patologia extra-respiratoria [1], è prevalentemente un patogeno respiratorio che è causa di un elevato numero di infezioni delle alte e delle basse vie aeree, soprattutto in bambini in età scolare e in adolescenti. Si può trovare un quadro d'infezione da MP in soggetti con faringotonsillite acuta e ricorrente [2-3] e in una percentuale fino al 40% di bambini con polmonite acquisita di comunità (CAP) [4]. Inoltre, alcuni studi hanno mostrato che MP può essere causa di *wheezing*

acuto e contribuire alle riacacerbazioni asmatiche e all'asma cronico, condizionando il grado di severità della malattia stessa [5].

Nonostante alcuni medici pongano in dubbio la rilevanza clinica del trattamento antibiotico nel condizionare il decorso naturale delle patologie respiratorie associate all'infezione da MP [6], la maggior parte degli esperti raccomandano l'uso sistematico del trattamento antibiotico in pazienti con infezione respiratoria da MP, soprattutto nei casi in cui siano coinvolte le basse vie aeree [2, 4].

Gli antibiotici beta-lattamici, che sono considerati i farmaci di scelta nel trattamento delle infezioni respiratorie poiché sono attivi contro la maggior parte dei batteri patogeni per il tratto respiratorio, sono inefficaci contro MP poiché il target di questa classe di antibiotici è la parete batterica, e MP manca di parete. Al contrario, i macrolidi (ML) e le tetracicline (TC), che agiscono come inibitori della sintesi proteica, e i fluorochinoloni (FQ), che agiscono contro la topoisomerasi e di conseguenza inibiscono la sintesi di DNA e la replicazione, sono solitamente molto efficaci contro MP *in vitro* e rappresentano il trattamento di scelta per tutti i quadri di infezione associati a batteri atipici, compreso MP [4]. Solo gli ML, però, sono raccomandati in età pediatrica poiché l'uso delle TC e degli FQ può essere associato ad un elevato numero di eventi avversi età-correlati. Le TC sono associate a riduzione della crescita ossea, ipoplasia dentale e decolorazione dentale permanente e sono da utilizzare solo in soggetti di età uguale o maggiore a otto anni [7]. Alcuni FQ sono approvati per l'uso in bambini e adolescenti ma la maggior parte di tali antibiotici non è approvata per l'uso in età pediatrica per il timore di problematiche articolari e muscolo-scheletriche reversibili [8]. Di conseguenza il loro uso in età pediatrica è raccomandato solo in soggetti con fibrosi cistica o in soggetti con quadri di infezione potenzialmente mortali quando altri farmaci non possono essere utilizzati.

A partire dal 2000 in tutto il mondo è stata riportata l'insorgenza di ceppi di MP resistenti agli ML, seppur la prevalenza cambi da Paese a Paese. In ogni modo la rilevanza clinica di ciò non è stata ancora stabilita. Conoscere in che modo la presenza di ceppi di MP resistenti agli ML possa condizionare l'esito della malattia da MP è cruciale poiché le epidemie di infezione da MP stanno diventando progressivamente crescenti [9].

L'obiettivo di questo articolo è quello di analizzare le conoscenze relative alla resistenza agli ML di MP e valutare le possibilità di trattamento di tali infezioni, in un'epoca in cui vengono sempre più spesso isolati ceppi resistenti.

### **Epidemiologia della resistenza di *Mycoplasma pneumoniae* ai macrolidi**

La prima segnalazione di mutazioni nucleotidiche associate a resistenza di MP verso ML è stata pubblicata da Okazaki e collaboratori in Giappone nel

2001 [10]. Gli autori non solo hanno descritto le relazioni tra il modello di mutazione puntiforme di ceppi resistenti agli ML e i loro fenotipi di resistenza, ma hanno anche mostrato che l'esposizione *in vitro* di ceppi di MP sensibili all'eritromicina potrebbe indurre la comparsa di resistenze. Da allora, altri studi hanno confermato che questo problema microbiologico è in aumento in tutto il mondo, anche se la sua più alta prevalenza è stata osservata in Asia orientale. In Cina è stata riportata una percentuale di isolamento di MP resistente agli ML che arriva fino al 92% [11-12], e studi condotti in Giappone tra il 2002 e il 2008 hanno trovato un progressivo aumento della resistenza agli ML che va dal 5% a oltre il 40% degli isolati di MP [13]. Inoltre, di recente, è stata descritta in questo Paese un'epidemia di infezione da MP nel corso della quale sono stati trovati oltre l'80% degli agenti patogeni resistenti [14]. Negli Stati Uniti, la comparsa di resistenza è stata solo recentemente riportata in un numero molto limitato di casi [15-16], anche se una segnalazione indica che i tassi di ceppi ML-resistenti sono in aumento (almeno nella parte centrale degli USA), e rappresentano l'8,3% di tutti i MP identificati [17]. In Europa la situazione varia da Paese a Paese ma, in generale, la prevalenza di ceppi resistenti non è superiore al 10% [18-20] e in alcuni Paesi, come i Paesi Bassi, non sono mai stati identificati ceppi resistenti [21]. Eccezioni sono quelle comunicate da Chironna e collaboratori [22] e da Averbuch e collaboratori [23].

I primi autori trovarono genotipi ML-resistenti in undici su 43 bambini affetti da MP (26%) durante un'epidemia di infezione da MP in Italia Meridionale nel 2010 [22]. Livelli analoghi di resistenza sono stati riportati da Averbuch e collaboratori [23] in Israele. Tuttavia, indipendentemente dalla prevalenza della resistenza di MP, la resistenza è sempre risultata essere più frequente nei bambini che negli adulti [24].

Sulla base dei dati *in vitro*, si ritiene che la comparsa di ceppi resistenti potrebbe essere direttamente indotta da uso ML *in vivo* anche dopo pochi giorni di terapia, in particolare quando MP è direttamente esposto a concentrazioni di farmaco subletali come riportato da Pereyre e collaboratori nel caso dell'azitromicina [25]. Questa ipotesi è fortemente supportata dal fatto che la prevalenza di MP ML-resistente è più alta in luoghi in cui gli ML sono più ampiamente utilizzati, come Asia

orientale o in Italia. Tuttavia, la miglior prova di una relazione diretta tra la comparsa di resistenza *in vivo* di MP agli ML e il loro uso viene da studi su bambini ricoverati in ospedale per CAP da MP, in cui le caratteristiche genetiche degli agenti patogeni isolati sono state adeguatamente analizzate prima e dopo la terapia [22]. In alcuni casi, le analisi per la determinazione dei genotipi di resistenza agli ML sono risultate negative al momento del ricovero, ma positive dopo appropriato trattamento con claritromicina, questo quindi potrebbe indicare che le mutazioni sono state indotte dalla somministrazione di antibiotici. Tuttavia, è possibile che le infezioni respiratorie siano talvolta dovute a una popolazione mista di ceppi resistenti e sensibili, e che la somministrazione di ML abbia selezionato le specie resistenti identificate alla fine del trattamento con gli ML [23].

### Rilevanza clinica di *Mycoplasma pneumoniae* resistente ai macrolidi

Nella maggior parte dei casi, le infezioni respiratorie causate da MP sono lievi o moderate, ed i segni ed i sintomi acuti della malattia tendono a scomparire spontaneamente dopo alcuni giorni o dopo un ciclo di terapia antibiotica con un farmaco efficace [4]. Le infezioni gravi sono rare, anche se sono stati riportati casi di versamento pleurico, polmonite necrotizzante, ascessi polmonari, bronchiolite obliterante, polmonite organizzata, e sindrome da distress respiratorio [26]. I dati raccolti da pazienti con CAP da MP resistente agli ML sembrano suggerire che la presenza di ceppi mutati non aumenti la gravità delle manifestazioni cliniche della malattia nei bambini e gli adulti. I sintomi, infatti, nella maggior parte dei pazienti sono simili a quelli riportati in soggetti con ceppi sensibili agli ML e sono stati osservati solo pochi casi gravi [15, 20, 23, 27].

Tuttavia, in confronto a pazienti con ceppi sensibili trattati con ML, la maggior parte dei soggetti con MP ML-resistente hanno segni e sintomi più persistenti e ciò, in alcuni casi, ha portato il medico curante a sostituire gli ML con TC o FQ per ottenere un miglioramento clinico più rapido.

Suzuki e collaboratori hanno evidenziato che il numero totale di giorni di febbre risulta più elevato nei bambini con ceppi resistenti agli ML rispetto a quelli con ceppi sensibili (mediana 8 contro 5 giorni,  $p=0,019$ ), così come il numero di giorni di

febbre durante la terapia con ML (3 contro un giorno,  $p=0,002$ ) [28]. Inoltre, la terapia con ML è stata cambiata nel 63,6% dei casi resistenti contro il 3,8% dei casi sensibili (*odds ratio* 43,8,  $p<0,001$ ). Matsubara e collaboratori hanno confrontato 47 bambini con MP ML-sensibile e 22 bambini con MP ML-resistente e non hanno rilevato differenze significative tra i due gruppi in termini di sesso, età, tempo intercorso tra la comparsa dell'infezione e la prima visita, esami di laboratorio, diagnosi o gravità dei sintomi [29]. Tuttavia, l'efficacia del trattamento con ML (misurata valutando la durata della febbre e della tosse dopo la prima somministrazione di antibiotico) è stata del 91,5% nei casi dovuti a MP ML-sensibile e del 22,7% nei casi dovuti a ceppi ML-resistenti ( $p<0,01$ ) [29].

Morozumi e collaboratori hanno studiato 58 bambini contagiati MP ML-sensibile e 53 bambini infettati da ceppi ML-resistenti, e hanno riscontrato che il trattamento è stato cambiato da ML a minociclina o levofloxacina in quattro pazienti (6,9%) del primo gruppo e diciannove (35,8%) del secondo gruppo ( $p=0,0023$ ) [30]. La durata media dall'inizio dell'utilizzo dell'ML alla defervescenza è stata di  $1,6 \pm 0,8$  giorni nel caso di MP ML-sensibile e di  $4,1 \pm 2,3$  giorni nel caso di MP ML-resistente ( $p=0,0020$ ) [30].

Infine, Kawai e collaboratori hanno studiato trenta bambini con CAP trattati con ML: ventuno con MP ML-resistente e nove con MP ML-sensibile [31]. Essi hanno valutato non solo il decorso clinico della malattia, ma anche le concentrazioni di agenti patogeni nelle secrezioni respiratorie durante e dopo la terapia. Il quantitativo di MP nel gruppo di controllo era diminuito rapidamente 48 ore dopo l'inizio della terapia con ML, mostrando una stretta relazione con l'*outcome* clinico, il quantitativo era invece significativamente più elevato nei campioni prelevati da pazienti con infezione da ceppi resistenti [31]. Inoltre, in quindici dei ventuno pazienti ML-resistenti, la febbre si è protratta per più di 48 ore dopo l'inizio della terapia con ML e, quando si è passati alla minociclina, la febbre è scomparsa entro 48 ore in tutti i casi. Tuttavia, in tutti gli studi sopra menzionati [26-31], è stato riferito che nonostante il proseguimento di una terapia inefficace il decorso clinico di un considerevole numero di pazienti con MP ML-resistente non era diversa da quella dei soggetti con patogeni ML-sensibili. Dal momento che gli ML sono dotati di proprietà anti-infiammatorie [32] e l'infezione da MP induce nelle cellule epiteliali di polmone umano

un'importante risposta citochimica che è considerata avere un ruolo cruciale nella patogenesi della malattia clinica [33-34], si è ipotizzato che, almeno in alcuni casi, anche se l'ML *in vitro* è risultato inattivo contro l'agente infettivo, potrebbe aver risolto i sintomi clinici della CAP inibendo la produzione di citochine [28]. Purtroppo, i dati disponibili non consentono di accertare questa ipotesi perché non è ancora stato effettuato nessuno studio che confronti gli *outcome* clinici di pazienti con ceppi ML-resistenti trattati con e senza ML.

È interessante notare che Okada e collaboratori [14] hanno recentemente descritto 258 bambini con polmonite da MP arruolati tra gennaio e dicembre 2011 basandosi su radiografie del torace, *real-time* PCR, e titoli anticorpali. Le colture degli MP ottenute da campioni nasofaringei, utilizzando adeguati elementi per la preparazione della coltura, sono stati sottoposti a *real-time* PCR per calcolare la riduzione nella concentrazione di MP nei pazienti trattati con minociclina (MIN), doxiciclina (DOX), o tosufloxacin (TFX). Mediante sequenziamento del DNA sono state identificate le mutazioni del gene 23S di RNA ribosomiale che conferiscono all'MP un'elevata resistenza ai macrolidi. Tra i 202 isolati di MP provenienti da pazienti con polmonite, 176 (87,1%) erano resistenti agli ML. L'infezione da MP ML-resistente era significativamente correlata all'età scolare ( $p < 0,01$ ) e alla iniziale somministrazione di macrolidi ( $p < 0,01$ ). MIN o DOX ( $n = 125$ ), TFX o levofloxacin ( $n = 15$ ) sono stati utilizzati per il trattamento definitivo di pazienti con MP ML-resistente. MIN o DOX, rispetto a TFX, sono risultate significativamente più efficaci nel conseguire la defervescenza entro 24 ore e nel ridurre il numero di copie di DNA di MP dopo tre giorni dall'inizio ( $p \leq 0,05$ ). Questi risultati evidenziano che in questo studio gli ML sono apparsi inappropriati come terapia di prima scelta nei confronti di MP ML-resistenti, in termini di accorciamento del decorso clinico e di riduzione della carica di MP. Il controllo e la prevenzione delle epidemie di MP resistenti agli ML in età pediatrica richiede diminuzioni precoci della concentrazione di MP, nonché il miglioramento dei parametri clinici.

### **Gestione delle infezioni respiratorie associate ad infezione da *Mycoplasma pneumoniae* resistenti ai macrolidi**

In generale, il trattamento dell'infezione da MP è

complicato dalla difficoltà di identificare il patogeno stesso [4]. L'uso della coltura richiede tecniche specializzate, una corretta processazione dei campioni, e molti giorni per valutare la crescita del patogeno; inoltre, la correttezza della coltura dipende molto dalla abilità del tecnico di laboratorio. La valutazione della risposta immunitaria spesso fornisce solo informazioni di tipo retrospettivo relativamente ad un'infezione acuta poiché è necessario mostrare un incremento di almeno quattro volte del titolo anticorpale su di un siero raccolto in fase di convalescenza. Queste metodiche diagnostiche non costituiscono perciò il miglior strumento per la gestione del paziente.

Le tecniche di Biologia molecolare per l'isolamento del DNA di MP in secrezioni delle alte vie aeree sono veloci, facili da eseguire, e con un buon rapporto costo-efficacia anche perché lo stato di portatore di MP non è comune. Poiché però tali metodiche non sono utilizzate di *routine* in tutti i laboratori, la maggior parte delle infezioni respiratorie da MP rimane non diagnosticata dal punto di vista eziologico e l'ipotesi che l'agente causale sia l'MP è fatta per lo più sulla base di dati clinici, di laboratorio e radiologici.

È comune l'attribuzione di ben specifiche caratteristiche cliniche e radiologiche all'infezione da MP, ma recenti dati hanno posto il dubbio sulla loro specificità quando confrontati con le manifestazioni cliniche individuali [26]. Diversi studi hanno dimostrato come non sia possibile predire la presenza di MP come agente eziologico sulla base della presentazione clinica o dei parametri di laboratorio usati di *routine*. Inoltre, la radiografia del torace non può essere utilizzata per diagnosticare in modo preciso un'infezione da batteri atipici, poiché come altri test di *screening* presentano dei limiti in termini di sensibilità, specificità e variabilità tra diversi operatori [26]. Tutti questi limiti diventano ben più rilevanti quando si tratta di un'infezione da un ceppo resistente agli ML; nonostante infatti le tecniche di diagnostica molecolare siano in grado di identificare le eventuali mutazioni nel DNA di un isolato di MP [15], esse non possono essere utilizzate in pazienti seguiti a domicilio e non sono inclusi tra gli esami di laboratorio normalmente eseguiti nella maggior parte degli ospedali per l'identificazione dell'eziologia delle infezioni respiratorie. Di conseguenza, nella pratica di ogni giorno, non solo è difficile identificare i casi associati ad infezione da MP, ma è pressoché impossibile

identificare a priori quelli associati ad infezione da patogeni resistenti. Tutto ciò rappresenta un limite nella diagnostica poiché l'identificazione rapida di MP, inclusi i ceppi resistenti agli ML, potrebbe permettere un miglior controllo della diffusione dell'infezione e prevenire le epidemie.

Detto ciò, il primo problema da risolvere è la reale necessità dell'uso sistematico di una terapia antibiotica per trattare l'infezione da MP. Diverse meta-analisi hanno preso in considerazione i più recenti studi che confrontano tra loro nel trattamento dei casi da lievi a moderati di CAP gli antibiotici che sono attivi *in vitro* contro i batteri atipici con i beta-lattamici, e hanno concluso che non vi è una stringente evidenza sulla necessità di trattare i patogeni atipici sistematicamente, con l'unica eccezione della Malattia dei Legionari [35-46].

Tuttavia, i dati raccolti da pazienti con ceppi resistenti agli ML, secondo cui la presenza di agenti patogeni resistenti può essere associata ad un aumentato rischio di segni e sintomi persistenti, suggeriscono che il trattamento di MP con farmaci efficaci sia utile anche nei casi lievi (sebbene non in tutti i pazienti), pertanto sembra ragionevole prescrivere sistematicamente farmaci efficaci. Inoltre, studi pubblicati 30-50 anni fa mostrerebbero una chiara risposta delle CAP da atipici ad antibiotici attivi contro di essi [38-42].

## Conclusioni

Sulla base di studi di prevalenza delle resistenze agli ML tra i ceppi di MP, a nostro avviso attualmente non è necessario nessun cambiamento

nella prescrizione di ML nei Paesi in cui l'incidenza di MP ML-resistenti è bassa. Tuttavia, nei Paesi in cui ceppi di MP ML-resistenti sono molto comuni, la sostituzione di un ML con una TC o FQ dovrebbe essere considerata a seconda della gravità della malattia. La presenza di ceppi resistenti agli ML è stata principalmente associata alla persistenza dei sintomi clinici in casi di malattia lieve-moderata. Tuttavia, la durata media dei sintomi è solo di circa tre giorni e non è stato riportato nessun aumento nell'incidenza di complicanze. Inoltre, un certo numero di casi trattati con antibiotici inefficaci, hanno avuto *outcome* simili a quelli osservati nei pazienti infettati da ceppi sensibili. Questo sembra indicare che non c'è bisogno di un cambio sistematico nell'uso degli ML in caso di malattia lieve-moderata, ma che devono essere prescritti altri antibiotici se i sintomi persistono o compaiono segni di peggioramento clinico (inclusi i casi gravi già in fase iniziale). Tra gli altri antibiotici potenzialmente efficaci, la scelta deve essere fatta tenendo in considerazione le loro attività *in vitro* ed i loro potenziali effetti collaterali. Tra gli FQ, la ciprofloxacina non è una scelta adeguata a causa dell'elevata concentrazione minima inibente e, pertanto, è meglio preferire FQ più adatti quali la levofloxacina. Come recentemente riportato da Okada e collaboratori, nella prima grande epidemia infezione da MP ML-resistente in Giappone, la minociclina o la doxiciclina sembrano la soluzione migliore tra le TC [14]. Tuttavia, per risolvere definitivamente il problema della reale importanza clinica della resistenza ai macrolidi e della scelta del

## Bibliografia

1. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
2. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, et al. *Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy.* *Clin Infect Dis* 2006; 43: 206-209.
3. Esposito S, Marchisio P, Capaccio P, et al. *Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1233-1237.
4. Principi N, Esposito S. *Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections.* *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-344.
5. Metz G, Kraft M. *Effects of atypical infections with Mycoplasma and Chlamydia on asthma.* *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 575-585.
6. Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. *Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat?* *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e78-e85.
7. Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, et al. *Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society.* *Can Med Assoc J* 1968; 99: 849-854.
8. Leibovitz E. *The use of fluoroquinolones in children.* *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 64-70.
9. Uldum SA, Bangsbo JM, Gahrn-Hansen B, et al. *Epidemic of Mycoplasma pneumoniae infection in Denmark, 2010 and 2011.* *Euro Surveill* 2012; 17 pii: 20073.
10. Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. *Characteristics of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro.* *Microbiol Immunol* 2001; 45: 617-620.
11. Liu Y, Ye X, Zhang H, Xu X, et al. *Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China.* *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2160-2162.
12. Xin D, Mi Z, Han X, et al. *Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China.* *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2158-2159.
13. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. *Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia.* *J Infect Chemother* 2010; 16: 78-86.
14. Okada T, Morozumi M, Tajima T, et al. *Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children.* *Clin Infect Dis* 2012; 55 (12): 1642-1649.
15. Wolff BJ, Thacker WL, Schwartz SB, et al. *Detection of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae by real-time PCR and high-resolution melt analysis.* *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3542-3549.
16. Li X, Atkinson TP, Hagood J, et al. *Emerging macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae in children: detection and characterization of resistant isolates.* *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 693-696.
17. Yamada M, Buller R, Bledsoe S, et al. *Rising rates of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in the central United States.* *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 409-410.
18. Pereyre S, Charron A, Renaudin H, et al. *First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in Mycoplasma pneumoniae clinical strains isolated in France over 12 years.* *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3534-3539.
19. Dumke R, von Baum H, Luck PC, et al. *Occurrence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany.* *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 613-616.
20. Peuchant O, Ménard A, Renaudin H, et al. *Increased macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis.* *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 52-58.
21. Spuesens EB, Meijer A, Bierschenk D, et al. *Macrolide resistance determination and molecular*

typing of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory specimens collected between 1997 and 2008 in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1999-2004.

**22.** Chironna M, Sallustio A, Esposito S, et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 734-737.

**23.** Averbuch D, Hidalgo-Grass C, Moses AE, et al. Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Israel, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1079-1082.

**24.** Miyashita N, Maruyama T, Kobayashi T, et al. Community-acquired macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in patients more than 18 years of age. *J Infect Chemother* 2011; 17: 114-118.

**25.** Pereyre S, Guyot C, Renaudin H, et al. *In vitro* selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 460-465.

**26.** Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 295-300.

**27.** Hsieh YC, Tsao KC, Huang CG, et al. Life-threatening pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 208-209.

**28.** Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 709-712.

**29.** Matsubara K, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2009; 15: 380-383.

**30.** Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 348-350.

**31.** Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, et al. Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically

determined macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in paediatric patients. *Respirology* 2012; 17: 354-362.

**32.** Kovaleva A, Remmelts HH, Rijkers GT, et al. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 530-540.

**33.** Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 2002; 70: 3649-3655.

**34.** Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 157-168.

**35.** Shefet D, Robenshtock E, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD004418.

**36.** Maimon N, Nopmaneejumruslers C, Marras TK. Antibacterial class not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 31: 1068-1076.

**37.** Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of  $\beta$ -lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in nonsevere community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 456-460.

**38.** Graves FB, Ball WO. Evaluation of the treatment of primary atypical pneumonia with aureomycin, chloromycetin and terramycin. *J Pediatr* 1951; 39: 155-167.

**39.** Schoenbach EB, Bryer MS. Treatment of primary atypical nonbacterial pneumonia with aureomycin. *J Am Med Assoc* 1949; 139: 275-280.

**40.** Finland M, Collins HS, Wells EB. Aureomycin in the treatment of primary atypical pneumonia. *N Engl J Med* 1949; 240: 241-246.

**41.** Kingston JR, Chanock RM, Mufson MA, et al. Eaton agent pneumonia. *JAMA* 1961; 176: 118-123.

**42.** Shames JM, George RB, Holliday WB, et al. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. *Arch Intern Med* 1970; 125: 680-684.

# Polmonite da *Pneumocystis*

## *Pneumocystis Pneumonia*

**Parole chiave:** polmonite da *Pneumocystis*, immunodeficienza, profilassi-terapia, popolazione pediatrica

**Keywords:** *Pneumocystis pneumonia*, immunodeficiency, prophylaxis-therapy, pediatric population

**Riassunto.** Il *Pneumocystis jirovecii* è un fungo extracellulare obbligato, specie specifico, caratterizzato da un particolare tropismo per il polmone. L'infezione viene acquisita nei primi mesi di vita decorrendo nella maggior parte dei casi in maniera asintomatica o paucisintomatica; al contrario, nel soggetto immunodepresso può essere causa di un quadro polmonare severo, fino all'insufficienza respiratoria. I reperti clinici, laboratoristici e radiologici sono spesso aspecifici e la diagnosi definitiva viene effettuata mediante esami microbiologici su campioni prelevati dalle vie respiratorie (aspirati e lavaggio bronco-alveolare). Studi immunologici hanno dimostrato l'importanza delle cellule fagocitiche, delle cellule alveolari e dei linfociti, sia B che T, nel controllo di questo microrganismo. L'utilizzo della terapia antiretrovirale e immunosoppressiva, il trattamento tempestivo e la profilassi nei pazienti a rischio, soprattutto nei paesi industrializzati, hanno variato l'epidemiologia, la morbilità e la mortalità della polmonite da *Pneumocystis*. Riportiamo un caso clinico di immunodeficit primitivo diagnosticato in seguito al riscontro di una PPJ e una breve revisione dei dati della Letteratura.

Accettato per la pubblicazione il 14 dicembre 2012.

Corrispondenza: Paolo Rossi, Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma  
e-mail: paolo.rossi@opbg.net

### Introduzione

La polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) è un'importante causa di morbilità e mortalità nella popolazione pediatrica con immunodeficit. La risposta immunitaria a questo patogeno è il risultato di un'interazione complessa tra il compartimento innato, cellulare e umorale. L'epidemiologia dell'infezione si è modificata con il tempo sulla base dell'introduzione di nuove terapie che, se da un lato ne hanno ridotto l'incidenza (terapia antiretrovirale) dall'altro, alterando la risposta immunitaria (terapia immunosoppressiva), ne hanno incrementato la suscettibilità. L'infezione da *Pneumocystis* avviene solitamente nelle prime fasi della vita esitando, nei soggetti immunocompetenti, in quadri asintomatici o paucisintomatici. Invece, i soggetti con deficit (sia acquisito che congenito) dell'immunità sono suscettibili a infezioni sintomatiche talvolta mortali.

### Caso clinico

A.B., figlia di genitori consanguinei di primo grado, nata a termine, dopo una gravidanza fisiologica. In anamnesi un precedente aborto materno.

La bambina presenta uno stato di benessere generale, con un discreto accrescimento staturale-ponderale fino all'età di cinque mesi quando si verifica un episodio febbrile associato a tosse e dispnea. Nonostante il trattamento antibiotico domiciliare, effettuato per due settimane, la sintomatologia progredisce con un quadro di insufficienza respiratoria (saturazione arteriosa di ossigeno,  $\text{SaO}_2 = 65\%$ ) che necessita di ricovero in Rianimazione.

All'ingresso, la piccola si presenta in condizioni generali discrete, al torace ridotta penetrazione d'aria bilateralmente alle basi con sibili espiratori,  $\text{SaO}_2$  all'87% con ossigeno ( $\text{O}_2$ ) a 6 L/min 100%; restante obiettività nella norma. Gli esami ematochimici eseguiti in urgenza mostrano una *Proteina C Reattiva* (PCR) negativa, globuli bianchi  $16.070/\text{mm}^3$ , di cui il 7,7% di linfociti (valore assoluto  $1.240/\text{mm}^3$ ) e

l'85,1% di neutrofili (valore assoluto  $13.680/\text{mm}^3$ ). Viene eseguita una radiografia del torace che rileva una diffusa interstiziopatia con opacità pseudonodulari confluenti, soprattutto nelle regioni parailari (Figura 1).

Inizia quindi trattamento con claritromicina, ceftriaxone e desametasone per via endovenosa e ossigeno con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure, pressione positiva continua delle vie aeree).

Data la mancata risoluzione del quadro dal punto di vista clinico-laboratoristico e radiologico, vengono effettuati ulteriori approfondimenti diagnostici. Gli esami microbiologici eseguiti su aspirato rinofaringeo, tampone rettale, tampone nasale e le emocolture risultano negativi così come gli esami sierologici e le PCR (Polymerase Chain Reaction) virali per CMV (citomegalovirus), EBV (virus di Epstein-Barr), HBV (virus dell'epatite B), HSV (virus dell'herpes simplex) e HIV.

Viene quindi eseguita una tomografia computerizzata (TC) polmonare che mostra "zone di diffuso impegno interstizio-alveolare in sede ilo-periilare a livello dei lobi superiori e in campo medio bilateralmente, con aree più periferiche di aumentata densità parenchimale con aspetto 'a vetro smerigliato' adiacenti alle suddette zone; consolidazioni parenchimali con bronchi pervi nel contesto localizzate in sede basale bilaterale" (Figura 2).

Lo studio del liquido del Lavaggio Bronco-Alveolare (BAL) risulta positivo per *Pneumocystis jirovecii* (ricerca diretta dell'antigene con Immunofluorescenza). Inizia, così, il trattamento specifico con trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) per via endovenosa con progressivo miglioramento del quadro clinico e radiologico. Dopo ventuno giorni di terapia, inizia proflassi per via orale.

Conseguentemente ai dati laboratoristici e microbiologici, vengono eseguiti approfondimenti immunologici che rilevano una linfopenia grave, caratterizzata da riduzione del subset T cellulare ed ipogammaglobulinemia per cui inizia terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena (Tabella 1). Viene effettuata, quindi, diagnosi di deficit immunitario severo combinato T- B+ NK+, non definito a livello molecolare.

La bambina è stata successivamente sottoposta a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche periferiche da donatore aploidentico con normale decorso post-trapianto.

## Eziologia

Il *Pneumocystis* fu descritto per la prima volta nel 1909 dal medico brasiliano Carlos Justiniano Ribeiro Chagas (1879-1934) esaminando i polmoni di cavie infettate da *Trypanosoma cruzi*. L'anno successivo, il dottor Antonio Carini (1872-1950) lo isolò dal polmone dei ratti e lo fece esaminare dai ricercatori dell'Istituto "Pasteur" di Parigi che, stabilendone la diversità dai tripanosomi, lo nominarono *Pneumocystis carinii*. Dopo l'identificazione di tale microrganismo negli umani da parte del dottor Otto Jirovec (1907-1972) e della sua équipe, esso fu rinominato *Pneumocystis jirovecii*.

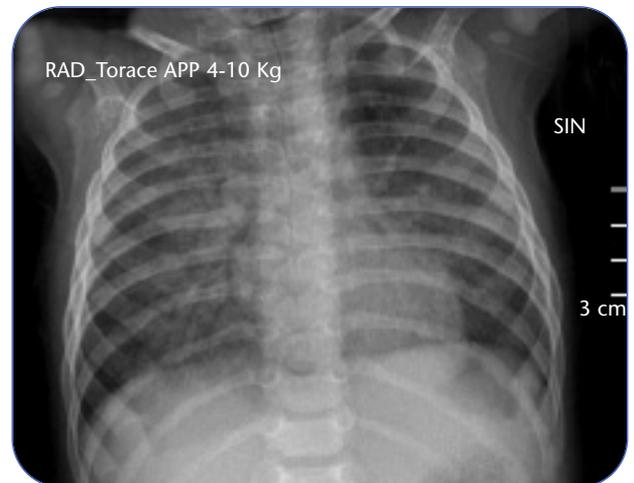


Figura 1 Radiografia del torace.



Figura 2 Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace, prima del trattamento con trimetoprim-sulfametossazolo.

La classificazione di questo microrganismo è stata a lungo dibattuta. Chagas e Carini lo associavano al *Trypanosoma cruzi* e al *Trypanosoma lewisi*, ma gli studi ultrastrutturali non dimostrarono gli elementi caratteristici dei protozoi e dei batteri (citoscheletro, complesso degli organelli). Negli anni Ottanta le analisi biochimiche dell'rRNA e del DNA mitocondriale hanno identificato il *Pneumocystis* come un fungo unicellulare, extracellulare obbligato e specie specifico [1-2].

Dal punto di vista morfologico, vengono identificate quattro forme: trofozoite, pre-cisti, cisti e sporozoita (Figura 3) [3-4].

### Fattori di virulenza

Gli studi sulla superficie del *Pneumocystis* hanno dimostrato la presenza di una glicoproteina di superficie predominante, nominata glicoproteina di superficie maggiore o glicoproteina A (gpA).

**Tabella 1** Diagnostica immunologica. IL, interleuchina; Ig, immunoglobulina.

Esami immunologici	Valore riscontrato	Valori di riferimento
<b>Linfociti (cell / mm<sup>3</sup>)</b>	3.000	4.000-13.500
CD3+ Pan T (%)	13.00	52.00-81.00
CD4+ T-Helper (%)	10.50	35.00-60.00
CD8+ T-Suppr / Cytotox (%)	1.30	12.00-26.00
CD19+ Pan B (%)	77.80	15.00-36.00
CD16+ 56+ (%)	7.30	3.00-16.00
<b>Cellule T memory-naïve</b>		
CD4+ CD45RA+ (%)	6.50	
CD4+ CD45RO+ (%)	4.00	
CD8+ CD45RA+ (%)	1.20	
CD8+ CD45RO+ (%)	0.10	
<b>Proliferazione linfocitaria</b>		
K	706	<2.000
PHA	1.936	>30.000
PHA+ IL-2	2.130	>40.000
OKT3	6.937	>20.000
OKT3+ IL-2	6.502	>30.000
<b>Indagini genetiche</b>	negative	
<b>Immunoglobuline</b>		
IgA (mg/dl)	14	10-85
IgG (mg/dl)	223	351-919
IgM (mg/dl)	162	38-204
<b>Immunofenotipo</b>		
Aspirato midollare	Non popolazioni anomale. Linfociti B: 14,5% della cellularità totale, presenti in tutti gli stadi maturativi. CD34+: 7% della cellularità totale. Curve di maturazione dei monociti e dei granulociti ben rappresentate. Linfociti T CD3+: 1% della cellularità totale.	

Essa è un complesso glicoproteico ricco in mannosio, glucosio e galattosio.

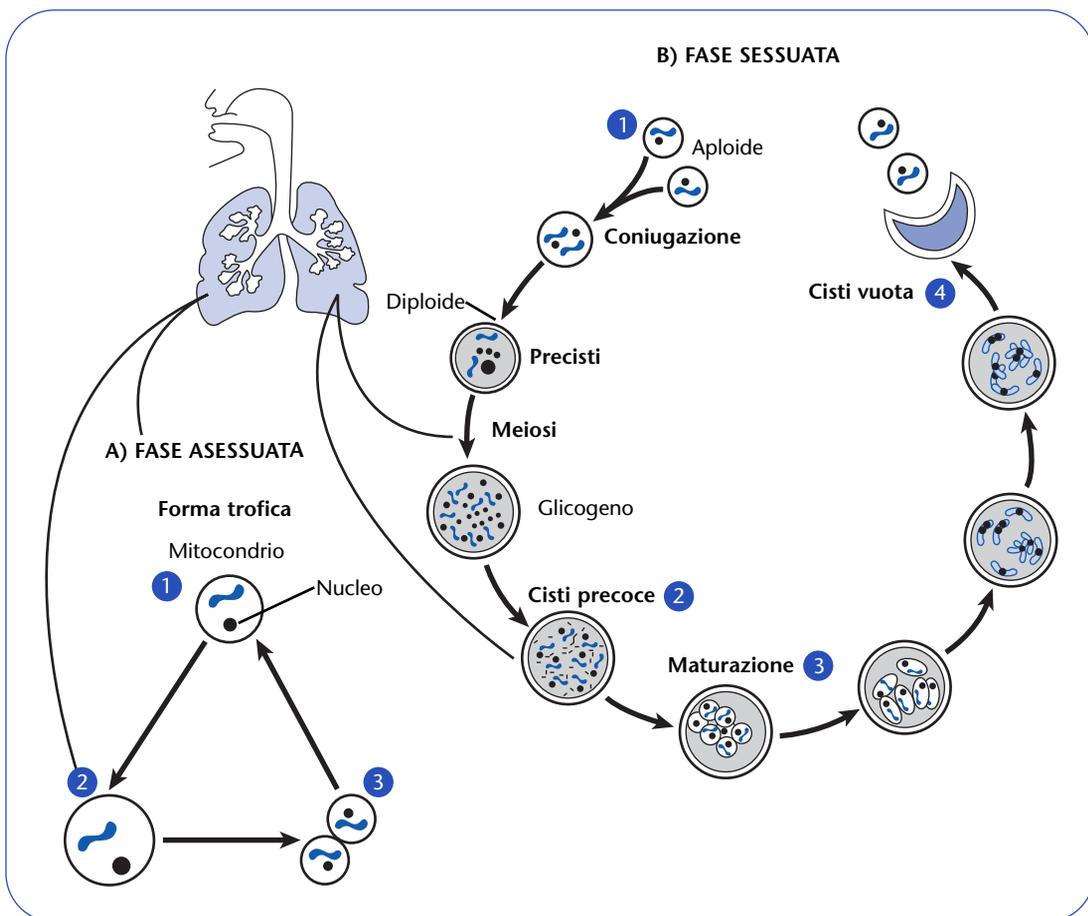
Diversi lavori hanno stabilito un ruolo nell'interazione tra questa glicoproteina e le molecole dell'ospite (tra cui la fibronectina, la vitronectina e il surfattante), così come un ruolo nell'adesione alle cellule epiteliali alveolari, nella colonizzazione e nell'attivazione della risposta infiammatoria. La gpA è codificata da una famiglia di circa cento geni ognuno dei quali ne esprime una diversa isoforma portando ad un'ampia variabilità di superficie. Ogni microrganismo può esprimere solo un'isoforma di gpA, antigenicamente diversa dalle altre glicoproteine di superficie maggiori espresse da altri ceppi. Tale caratteristica condiziona la possibilità che un soggetto possa re-infettarsi con un ceppo differente [5-6].

Il  $\beta$ -glucano è il maggior componente della parete del *Pneumocystis* in forma cistica e ha un ruolo rilevante nella stabilità della parete cellulare e nell'induzione della risposta immunitaria dell'ospite stimolando la produzione di TNF-alfa, IL-8 e della Proteina Infiammatoria Macrofagica-2 (MIP-2). Le cellule dell'ospite si legano al  $\beta$ -glucano attraverso diversi recettori, tra cui il CD11b/CD18 (CR3), la dectina 1 e il Toll-like Receptor 2 (TLR2) [6-7].

## Meccanismo d'azione e risposta immunitaria

### Introduzione

La modalità d'infezione del PJ non è tuttora pienamente chiarita. Le forme trofiche aderiscono, tramite le interdigitazioni delle loro membrane, alle



**Figura 3** Ciclo biologico dello *Pneumocystis jirovecii*. Fase asessuata: le forme trofiche (o trofozoiti) (1) si replicano attraverso un meccanismo mitotico, da (2) a (3); Fase sessuata: forme trofiche aploidi coniugano (1) e producono uno zigote o sporocita (cisti precoce o precisti) (2); lo zigote va incontro a meiosi e successiva mitosi producendo otto nuclei aploidi (cisti latenti) (3); dopo il rilascio di questi, il sacchetto sporale, così svuotato, generalmente collassa conservando alcuni residui citoplasmatici (4). Modificata da [4].

proteine delle cellule alveolari di tipo I dell'ospite (fibronectina, vitronectina) che, attraverso il reclutamento dei recettori delle integrine, attivano specifici *signaling pathway* responsabili dell'adesione e della proliferazione del microrganismo. La risposta finale al *Pneumocystis* è un'interazione complessa tra cellule epiteliali alveolari e risposta immunitaria innata, cellulare e umorale [6].

### Macrofagi alveolari

I macrofagi alveolari (MA) sono le principali cellule fagocitiche del tratto respiratorio inferiore e, quando stimolati dalle citochine infiammatorie (come l'INF- $\gamma$ ), sono i principali responsabili del *killing* diretto del *Pneumocystis*, sia in forma di cisti che di trofozoite. Inoltre hanno un ruolo centrale nel controllo del microrganismo e dell'infiammazione in quanto stimolano la risposta immunitaria adattativa.

Come avviene per altri organismi con parete cellulare ricca in glicoproteine mannosilate, anche il *Pneumocystis* si lega ai recettori del mannosio presenti sulla superficie degli MA. Il legame del recettore del mannosio con la gpA promuove la fagocitosi. Inoltre, porta all'attivazione dell'NF $\kappa$ B che induce la secrezione delle citochine pro-infiammatorie [7]. Tale risposta risulta ridotta nei pazienti HIV-positivi [8]. Nella stessa popolazione, uno studio di Koziel ha dimostrato una diminuzione dell'espressione dei recettori del mannosio sugli MA [9]. Oltre ai recettori del mannosio, i macrofagi presentano recettori per i  $\beta$ -glucani. In particolare, tra questi, sembra avere un ruolo preponderante la dectina-1 che promuove la fagocitosi e quindi il *killing* del fungo attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno [10].

### Cellule dendritiche

Oltre ai macrofagi, anche le cellule dendritiche sono importanti effettrici della risposta immunitaria nel polmone situandosi nell'epitelio delle vie aeree, nei setti alveolari e intorno ai vasi polmonari. Dato il loro ruolo di cellule presentanti l'antigene, le cellule dendritiche attivate producono citochine e migrano nei linfonodi drenanti dove innescano la risposta T cellulare (Th1 e Th2).

Come noto, i neonati, sia HIV-positivi che HIV-negativi, sono maggiormente suscettibili alle infezioni da *Pneumocystis*. A conferma di ciò, è stato dimostrato che essi eliminano più lentamente il

microrganismo. Questo sembra essere correlato a un difetto fisiologico di fattori di maturazione delle cellule dendritiche con conseguente indebolimento della fagocitosi e della migrazione delle stesse verso i linfonodi [11-12].

### Neutrofili

I neutrofili sono associati con la risposta infiammatoria e, quindi, sono responsabili della severità della malattia piuttosto che della risoluzione dell'infezione. A dimostrazione di ciò l'incidenza di infezioni da *Pneumocystis* è rara nei pazienti affetti da difetti dei neutrofili [7].

### Cellule epiteliali polmonari

Le cellule epiteliali polmonari hanno un ruolo primario nell'infezione da *Pneumocystis* in quanto sono responsabili dell'aderenza del trofozoite e della cisti. Come tutte le cellule epiteliali, anche queste sono in grado di secernere citochine infiammatorie e chemochine (IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1, Neutrophil Chemoattractant Protein-2) [7].

### Linfociti T CD4+

I linfociti T CD4+ hanno un ruolo centrale nella difesa dall'infezione da *Pneumocystis* agendo come cellule della memoria che coordinano la risposta infiammatoria dell'ospite reclutando e attivando cellule effettrici responsabili dell'eliminazione del fungo. Questa funzione è resa evidente dalla stretta correlazione tra il ridotto numero di linfociti T CD4+ nel sangue periferico dei pazienti HIV-positivi e il rischio aumentato di sviluppare una PPJ [5]. Diversi studi effettuati su soggetti HIV-positivi hanno confermato la proporzionalità inversa tra aumento d'incidenza di PPJ e riduzione di cellule T CD4+, definendo come livello una conta di 200-250 cellule/mm<sup>3</sup> [13-14]. Nei bambini di età inferiore a un anno, però, la correlazione con la linfopenia non è così evidente. Infatti, al momento del contagio, la maggior parte di essi presenta una conta linfocitaria superiore a 1500 cellule/mm<sup>3</sup> [15].

A conferma dell'associazione tra la deplezione di cellule T CD4+ e la PPJ vi è il dato che, con l'introduzione della terapia antiretrovirale e il ripristino della conta linfocitaria, la frequenza di tale infezione nei pazienti HIV-positivi si è drasticamente ridotta [5]. Inoltre, altri studi effettuati su paziente non HIV-positivi, che avevano ricevuto terapia immunosoppressiva post-trapiantologica o chemioterapica,

hanno dimostrato una correlazione simile tra conta dei linfociti T CD4+ e suscettibilità all'infezione polmonare da *Pneumocystis* [16].

Uno studio condotto su un modello animale di immunodeficienza con SCID (*recombinant activating gene Rag1-Rag 2*), ha confermato che la perdita di linfociti T CD4+ aumenta la suscettibilità all'infezione da *Pneumocystis* [17].

Ulteriori esperimenti hanno provato che, anche in presenza di un numero fisiologico di linfociti T CD4+, difetti di molecole co-stimolatorie (CD28, CD2) sono causa di disregolazioni dell'ambiente citochinico e cellulare (accumulo di linfociti T CD8+, ridotto titolo anticorpale, incremento di IL-10 e IL-15) con conseguente difetto di cellule T della memoria e aumento del rischio di infezione acuta da *Pneumocystis*. Tale processo potrebbe essere la causa della suscettibilità iniziale a questo patogeno opportunistico in individui HIV-positivi non ancora linfopenici [18-19].

Nonostante le cellule T CD4+ siano necessarie nella clearance del *Pneumocystis*, alcuni studi hanno dimostrato che le risposte T-mediate possono essere la causa diretta del danno polmonare. In pazienti immunocompromessi, in seguito a una rapida ripresa nel numero di linfociti, dovuta all'inizio di una terapia antiretrovirale ad elevata efficacia (HAART) in individui HIV-positivi o all'interruzione di una terapia steroidea o chemioterapica, si può instaurare una forma severa di PPJ (Sindrome Infiammatoria da Immuno-Ricostituzione, IRIS). In questo processo, sembrano avere un ruolo chiave i linfociti T CD4+ che, attivandosi contro il patogeno, innescano una risposta infiammatoria amplificata. Le cellule T CD8+, invece, agirebbero come moderatori della risposta mediante la stimolazione di cellule T regolatorie (CD25+ CD4+) [20-21].

### Cellule T regolatorie

Il ruolo delle cellule T regolatorie è quello di tenere sotto controllo l'infiammazione e il danno polmonare associati all'infezione da *Pneumocystis*, sia nell'ambito dell'IRIS che in caso d'infezione *de novo*. Tra queste cellule sono state descritte le CD4+CD25+ che sopprimono la proliferazione, la produzione di citochine e l'attività citotossica sia dei linfociti T CD4+ che CD8+ [22-23].

### Linfociti T CD8+

Mentre il contributo centrale dei linfociti T CD4+ nel controllo dell'infezione da *Pneumocystis* è

ampiamente descritto, il ruolo difensivo dei linfociti T CD8+ risulta essere controverso, soprattutto nel contesto di deficit della linea CD4+. Esperimenti su animali immunocompetenti hanno dimostrato che, in caso d'infezione da *Pneumocystis*, sia i linfociti T CD4+ che CD8+ vengono richiamati nel polmone e sinergicamente controllano il patogeno [24].

Studi animali variabilmente immunosoppressi hanno mostrato risultati contrastanti. Se da una parte, infatti, alcuni di questi lavori hanno messo in evidenza che i linfociti T CD8+ possono contribuire a una risposta protettiva nei confronti del *Pneumocystis*, dall'altra, è stato riportato il fallimento nel controllo del microrganismo da parte di tali cellule [25].

Da studi effettuati su diversi modelli animali con deficit di linfociti T CD4+, si è evinto che differenti deplezioni e alterazioni geniche sarebbero alla base del ruolo dicotomico, a volte protettivo a volte distruttivo, delle cellule T CD8+ in risposta al *Pneumocystis* [26].

### Linfociti B e anticorpi

I linfociti B contribuiscono al controllo dell'infezione attraverso la produzione di anticorpi e mediante l'attivazione di linfociti T CD4+ [5]. Questo ruolo è stato dimostrato sia in studi sperimentali su modelli animali con deficienza delle cellule B che in studi clinici su soggetti che effettuavano chemioterapia targettata sui linfociti B. A tal riguardo uno studio del 2008 ha dimostrato un incremento dell'incidenza di PPJ in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, sottoposti a trattamento chemioterapico specifico contro le cellule B [27].

Il riscontro di PPJ in pazienti con mutazioni genetiche a carico delle immunoglobuline [28] e l'osservazione che la maggior parte degli adulti sani è sieropositivo e raramente presenta l'infezione, sono due valide evidenze che l'immunità umorale contro il *Pneumocystis* ha una funzione protettiva rilevante.

Il ruolo anticorpale contro questo fungo è stato dimostrato anche in alcuni studi effettuati su topi con SCID affetti da PPJ in vari stadi. In questi modelli, l'inoculo di siero iperimmune specifico (immunizzazione passiva) contro il fungo ha contribuito efficacemente a ridurre il numero di microrganismi patogeni e ad incrementare la longevità degli ospiti [29].

Un interessante studio di Wiley ha messo in evidenza che l'inibizione dell'interazione tra cellule B e T, mediata dal *pathway* CD40-CD40L, esita in un difetto della *clearance* dell'organismo patogeno correlata ad una diminuzione dei livelli di IgG-specifiche e dell'attivazione delle cellule T [30].

## Epidemiologia

Le popolazioni *target* del *Pneumocystis* sono conseguenza dei meccanismi patogenetici del microrganismo stesso e della risposta immunitaria dell'ospite. Storicamente, in Europa nel secondo Dopoguerra il *Pneumocystis* veniva riscontrato prevalentemente come causa di polmonite nei bambini prematuri e malnutriti. Negli anni Sessanta e Settanta la PPJ era diagnosticata principalmente nei pazienti con patologie ematologiche. La prevalenza è aumentata drasticamente con la diffusione epidemica dell'infezione da HIV negli anni Ottanta e continua ad essere attualmente un problema rilevante nei paesi in via di sviluppo. Nei paesi industrializzati, invece, l'utilizzo della terapia anti-retrovirale e l'uso della profilassi ne hanno ridotto l'incidenza nei soggetti HIV-positivi [31]. Allo stesso tempo, però, la diffusione di trattamenti immunosoppressivi e chemioterapici ha creato una nuova popolazione a rischio di PPJ [5, 32-33].

I fattori di rischio sono, dunque, le neoplasie (prevalentemente quelle ematologiche) in cui il rischio d'infezione in assenza di profilassi è stimato essere dal 22 al 45% [34], i trapianti (sia di organi solidi che di cellule staminali) con un rischio pari 5-25% e le collagenopatie [13].

Sono inoltre da considerare suscettibili d'infezioni severe da *Pneumocystis* i pazienti con immunodeficienze primitive come l'immunodeficienza da deficit di espressione delle molecole HLA di classe 2, l'immunodeficienza combinata grave, la sindrome di Wiskott-Aldrich, la sindrome da Iper-IgM e la agammaglobulinemia *X-linked* [35-37].

Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, la sopravvivenza dei pazienti affetti da PPJ è in aumento; la mortalità associata a tale patologia continua, però, in caso di mancato o inadeguato trattamento a rimanere elevata [13].

## Trasmissione e Clinica

L'infezione si pensa avvenga per trasmissione interumana attraverso le secrezioni respiratorie (il DNA del *Pneumocystis* è frequentemente riscontrato nel tratto respiratorio di soggetti

immunocompetenti che potrebbero quindi fungere da *reservoir*) o per trasmissione ambientale, sebbene non sia stato ancora esattamente definito il *reservoir* ambientale [38-39].

L'infezione da *Pneumocystis* può avvenire come infezione *de novo*, come riattivazione o come re-infezione da parte di un diverso ceppo.

L'esposizione iniziale al *Pneumocystis* generalmente si verifica durante i primi mesi di vita ed è nella maggior parte dei casi asintomatica o paucisintomatica manifestandosi come una infezione delle alte vie aeree autolimitantesi [13]. In neonati prematuri o con patologie gravi, invece, può presentarsi in forma clinicamente aggressiva [40].

Nei soggetti con AIDS i sintomi sono generalmente insidiosi (settimane) e aspecifici con una progressione graduale [41], al contrario dei soggetti non HIV-positivi in cui la PPJ si presenta, di solito, in una forma più acuta e severa con una rapida progressione dei sintomi (giorni). Generalmente, la PPJ si manifesta con tosse non produttiva, febbre e dispnea. Meno comuni sono il dolore toracico e la tosse produttiva. Forme particolarmente severe sono associate a pneumotorace spontaneo e insufficienza respiratoria. Nei bambini più piccoli, i sintomi possono essere aspecifici e l'infezione può presentarsi con scarso appetito, calo ponderale, astenia e distress respiratorio ingravescente, apnea e cianosi [13].

## Diagnosi

Come sopra detto la Clinica è spesso aspecifica.

I reperti radiologici del torace sono generalmente simili nei pazienti HIV positivi e negativi. La radiografia del torace, solitamente, presenta infiltrati polmonari interstiziali bilaterali diffusi che possono essere caratterizzati da opacità finemente granulari, reticolari o a vetro smerigliato [13]. Nei casi sospetti che presentino un reperto radiografico normale o dubbio, può essere utile ricorrere alla TC polmonare ad alta risoluzione che tipicamente rivela una diffusa opacità a vetro smerigliato [42]. Il microrganismo non è coltivabile, pertanto la diagnosi definitiva avviene attraverso l'identificazione microscopica del *Pneumocystis* da campioni biologici come l'espettorato (con specificità del 98,6% e sensibilità 55,5%) [43], l'aspirato rinofaringeo, il BAL (sensibilità del 55-97%) [15-44].

La biopsia transbronchiale non è indicata come esame routinario nei bambini. Essa dovrebbe essere effettuata solo in caso di BAL negativo o non

diagnostico, nel sospetto di PPJ [27, 45]. Le tecniche generalmente utilizzate per l'identificazione del microrganismo sono l'esame istologico (Papanicolaou, argento-metenamina secondo Gomori, blu di toluidina O, Wright-Giemsa o calcofluoro bianco) e/o l'immunofluorescenza (con anticorpi monoclonali). Il tipico reperto patologico è del materiale proteico schiumoso eosinofilo alveolare in associazione con il *Pneumocystis* in forma cistica o di trofozoite.

Un'alternativa ai metodi tradizionali è la PCR applicata al BAL, all'espettorato o all'aspirato nasofaringeo. In linea generale, rispetto alle metodiche sopra citate, questo esame è più sensibile ma anche meno specifico [46].

### Profilassi

La profilassi contro il *Pneumocystis* è indicata quando la conta dei linfociti T CD4+ è inferiore ai 500/mm<sup>3</sup>, nei bambini di età compresa tra uno e cinque anni, e inferiore ai 200/mm<sup>3</sup>, nei bambini oltre questa età [47]. In caso d'infezione verticale da HIV, la terapia profilattica dovrebbe essere iniziata dalle sei settimane di vita e continuata fino al termine del primo anno d'età [48].

Tra i pazienti immunocompromessi non HIV-positivi, i soggetti maggiormente esposti a rischio di PPJ e, quindi, quelli in cui è maggiormente consigliata la profilassi sono: i trapiantati di polmone, i soggetti con malattia da citomegalovirus, i trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva anti-rigetto, i pazienti trattati con corticosteroidi ad alto dosaggio e per lunghi periodi, i soggetti con prolungata neutropenia e quelli con storia di pregressa PPJ o di infezioni opportunistiche ricorrenti [49-50].

Generalmente per entrambe le categorie di soggetti, la profilassi viene effettuata con TMP-SMX. Tali molecole agiscono sinergicamente nell'inibizione della sintesi di acido folico, a due livelli diversi del processo, in modo da potenziarne l'effetto. La dose raccomandata a fine profilattico, nei bambini di età compresa tra un mese e 18 anni, è 450 mg/m<sup>2</sup> (max 960 mg), *per os*, due volte al giorno per tre giorni a settimana (in giorni consecutivi o alternati). In caso d'intolleranza, tale terapia può essere sostituita con altri farmaci quali il dapstone, il dapstone associato a pirimetamina e leucovorin, pentamidina e atovaquone [47].

### Terapia

Il farmaco di prima scelta nel trattamento della PPJ nella popolazione pediatrica è il TMP-SMX.

Nei bambini di età compresa tra un mese e diciotto anni la dose raccomandata è 60 mg/kg ogni dodici ore; la dose totale giornaliera può alternativamente essere data in tre-quattro dosi.

Inizialmente il farmaco dovrebbe essere somministrato per via endovenosa e, nei soggetti con PPJ di grado lieve-moderato senza diarrea e/o malassorbimento, poi essere assunto *per os* fino a completamento di un ciclo di 14-21 giorni.

Le più frequenti reazioni avverse sono eruzioni cutanee, complicanze ematologiche, gastrointestinali, epatiche e renali. In caso d'intolleranza o fallimento terapeutico, il farmaco di seconda scelta è la pentamidina isetonato per via endovenosa che si associa, però, a considerevole tossicità (insufficienza renale, pancreatite e tossicità cardio-vascolare) [47].

Trattamenti alternativi, nei pazienti con PPJ di moderata entità, sono l'atovaquone, l'associazione clindamicina-primachina e l'associazione dapstone-trimetoprim [13].

Il quadro respiratorio associato alla PPJ può rapidamente peggiorare, dopo l'inizio della terapia antibiotica, fino all'insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione meccanica. Per prevenire tale complicanza può risultare utile una precoce somministrazione di corticosteroidi sistemici (prednisolone 2 mg/kg *per os*, per cinque giorni, da ridurre fino alla sospensione in sedicesima giornata) [47, 51-52].

### Conclusione

Il *Pneumocystis Jirovecii* è un patogeno opportunistica causa di severi quadri clinici in pazienti immunocompromessi. La diagnosi di PPJ in un soggetto deve, porre il sospetto di un immunodeficit sottostante da indagare. I trattamenti immunosoppressori e antiretrovirali hanno modificato nel tempo l'epidemiologia della PPJ. La profilassi e la terapia specifica, se iniziate precocemente, riducono l'incidenza della patologia polmonare e delle sue complicanze.

## Bibliografia

1. Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection. Update and review. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 1023-1027.
2. Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32: 775-782.
3. Souza W, Benchimol M. Basic biology of *Pneumocystis carinii*: a mini review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005; 100: 903-908.
4. Cushion MT, Ruffolo JJ, Walzer PD. Analysis of the developmental stages of *Pneumocystis carinii* in vitro. Lab Invest 1988; 58: 324-331.
5. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 297-317.
6. Pop SM, Kolls JK, Steele C. *Pneumocystis*: immune recognition and evasion. Int J Biochem Cell Biol 2006; 38: 17-22.
7. Kelly MN, Shellito JE. Current understanding of *Pneumocystis* immunology. Future Microbiol 2010; 5: 43-65.
8. Zhang J, Zhu J, Imrich A, et al. *Pneumocystis* activates human alveolar macrophage NF- $\kappa$ B signaling through mannose receptors. Infect Immun 2004; 72: 3147-3160.
9. Koziel H, Eichbaum Q, Kruskal BA et al. Reduced binding and phagocytosis of *Pneumocystis carinii* by alveolar macrophages from persons infected with HIV-1 correlates with mannose receptor downregulation. J Clin Invest 1998; 102: 1332-1344.
10. Steele C, Marrero L, Swain S et al. Alveolar macrophage-mediated killing of *Pneumocystis Carinii* f. sp. muris involves molecular recognition by the dectin-1  $\beta$ -glucan receptor. J Exp Med 2003; 198: 1677-1688.
11. Garvy BA, Qureshi MH. Delayed inflammatory response to *Pneumocystis Carinii* infection in neonatal mice is due to an inadequate lung environment. J Immunol 2000; 165: 6480-6486.
12. Qureshi MH, Empey KM, Garvy BA. Modulation of proinflammatory responses to *Pneumocystis Carinii* f. sp. muris in neonatal mice by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IL-4: role of APCs. J Immunol 2005; 174: 441-448.
13. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, et al. *Pneumocystis pneumonia* in children. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 192-198.
14. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study Group. The risk of *Pneumocystis Carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 322: 161-165.
15. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2004; 53: 1-92.
16. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, et al. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. Chest 2000; 118: 712-720.
17. Shellito J, Suzara VV, Blumenfeld W, et al. A new model of *Pneumocystis carinii* infection in mice selectively depleted of helper T lymphocytes. J Clin Invest 1990; 85: 1686-1693.
18. Rose CM, Kimzey SL, Green J. The host response of CD28-deficient mice to *Pneumocystis* infection. Microb Pathog 2006; 40: 23-28.
19. Beck JM, Blackmon MB, Rose CM, et al. T-cell Costimulatory molecule function determines susceptibility to infection with *Pneumocystis Carinii* in mice. J Immunol 2003; 171: 1969-1977.
20. Atochina-Vasserman EN, Gow AJ, Abramova H et al. Immune reconstitution during *Pneumocystis* lung infection: disruption of surfactant component expression and function by S-nitrosylation. J Immunol 2009; 182: 2277-2287.
21. Bhagwat SP, Gigliotti F, Xu H, et al. Contribution of T cell subsets to the pathophysiology of *Pneumocystis*-related immunorestitution disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006; 291: L1256-L1266.
22. Hori S, Carvalho TL, Demengeot J. CD25+CD4+ regulatory T cells suppress CD4+ T cell-mediated pulmonary hyperinflammation driven by *Pneumocystis carinii* in immunodeficient mice. Eur J Immunol 2002; 32: 1282-1291.

- 23.** McKinley L, Logar AJ, McAllister F, et al. *Regulatory T cells dampen pulmonary inflammation and lung injury in an animal model of pneumocystis pneumonia.* J Immunol 2006; 177: 6215-6226.
- 24.** Beck JM, Harmsen AG. *Lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii*.* Semin Respir Infect 1998; 13: 330-338.
- 25.** Beck JM, Newbury RL, Palmer BE, et al. *Role of CD8+ lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii* in mice.* J Lab Clin Med 1996; 128: 477-487.
- 26.** McAllister F, Steele C, Zheng M, et al. *T cytotoxic-1 CD8+ T cells are effector cells against pneumocystis in mice.* J Immunol 2004; 172: 1132-1138.
- 27.** Chang H, Yeh HC, Su YC, et al. **Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy containing rituximab.* J Chin Med Assoc 2008; 71: 579-582.
- 28.** Milledge J, Kakakios A, Gillis J, et al. **Pneumocystis carinii* pneumonia as a presenting feature of X-linked hyper-IgM syndrome.* J Paediatr Child Health 2003; 39: 704-706.
- 29.** Roths JB, Sidman CL. *Single and combined humoral and cell-mediated immunotherapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunodeficient scid mice.* Infect Immun 1993; 61: 1641-1649.
- 30.** Wiley JA, Harmsen AG. *CD40 ligand is required for resolution of *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice.* J Immunol 1995; 155: 3525-3529.
- 31.** Thomas CF, Limper AH. *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV-infected patients.* Up To Date 2011.
- 32.** Sowden E, Carmichael AJ. *Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention.* BMC Infect Dis 2004; 4: 42.
- 33.** De Castro N, Pavie J, Lagrange-Xélot M, et al. **Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with cancer: is it unavoidable?* Rev Mal Respir 2007; 24: 741-750.
- 34.** Sepkowitz, KA. *Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome.* Clin Infect Dis 2002; 34: 1098-1107.
- 35.** Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. *The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients.* Medicine (Baltimore) 2003; 82: 373-384.
- 36.** Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. *Clinical course of patients with WASP gene mutations.* Blood 2004; 103: 456-464.
- 37.** Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, et al. *Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome.* Pediatr Pulmonol 1997; 24: 324-330.
- 38.** Olsson M, Lidman C, Latouche S, et al. *Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp.hominis gene sequences in filtered air in hospital environments.* J Clin Microbiol 1998; 36: 1737-1740.
- 39.** Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M et al. **Pneumocystis jirovecii* in general population.* Emerg Infect Dis 2005; 11: 245-250.
- 40.** Stringer, JR. **Pneumocystis carinii*: What is it, exactly?* Clin Microbiol Rev 1996; 9: 489-498.
- 41.** Fatti GL, Zar HJ, Swingler GH. *Clinical indicators of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus.* Int J Infect 2006; 10: 282-285.
- 42.** Boisselle PM, Crans CA Jr, Kaplan MA. *The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients.* AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 1301-1309.
- 43.** Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. *Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients.* Eur Respir J 2002; 20: 982-989.
- 44.** Golden JA, Hollander H, Stulbarg MS, et al. *Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. A prospective study among patients with acquired immunodeficiency syndrome.* Chest 1986; 90: 18-22.
- 45.** Stokes DC, Shenep JL, Parham D, et al. *Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer.* J Pediatr 1989; 115: 561-567.
- 46.** Huang L, Morris A, Limper AH, et al. *An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP).* Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 655-664.

- 47.** BNF Group. *Drugs of pneumocystis pneumonia*. Sito Web BNF for Children, 2012. Disponibile su <http://www.bnf.org>.
- 48.** Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. *Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America*. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1-52.
- 49.** Fishman, JA. *Prevention of Infection Caused by Pneumocystis carinii in Transplant Recipients*. Clin Inf Dis 2001; 33: 1397-1405.
- 50.** Rodriguez M, Fishman JA. *Prevention of Infection Due to Pneumocystis spp. in Human Immunodeficiency Virus-Negative Immunocompromised Patients*. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 770-782.
- 51.** Briel M, Boscacci R, Furrer H, et al. *Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomised controlled trials*. BMC Infect Dis 2005; 101: 1-8.
- 52.** Mofenson LM, Brady MT, Danner SP. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics*. MMWR Recomm Rep 2009; 58: RR-11.

# Conferenze e meeting

## *Conferences and meetings*

### GENNAIO 2013

**4° Congresso regionale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia pediatrica (SIAIP)**

**4° Congresso pediatrico empoiese update in Allergologia, Broncopneumologia, Infettivologia**

Firenze, 25-26 gennaio 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Il paziente respiratorio: dalla clinica alle strategie terapeutiche. 15<sup>a</sup> ed.**

Napoli, 31 gennaio-1° febbraio 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

### FEBBRAIO 2013

**SIPPS & FIMPaggiorna 2013  
Universo Pediatria: le competenze multidisciplinari per un'appropriatezza diagnostica e terapeutica**

Caserta, 7 febbraio-23 maggio 2013

Segreteria organizzativa

MGM Congress - Napoli

Tel. 081.5454285

Fax 081.5465507

E-mail: info@mgmcongress.org

**Asma bronchiale e BPCO  
Strategie per la governance**

Verona, 13-14 febbraio 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**2013 AAAAI Annual Meeting  
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology**

San Antonio (Texas, USA), 22-26 febbraio 2013

Segreteria scientifica

E-mail: annualmeeting@aaaai.org

**International Meeting on Asthma COPD and Concomitant Disorders**

Venezia, 28 febbraio-2 marzo 2013

Segreteria organizzativa

E-mail: marzia.sivieri@unife.it; convegni@unife.it

### MARZO 2013

**La pediatria nella pratica clinica. 2<sup>a</sup> edizione  
76° Corso di aggiornamento  
Società Italiana di  
Pediatria (SIP) sezione lombarda**

Milano, 7-9 marzo 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Allergy and Asthma**

Firenze, 10-12 marzo 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Giornate europee della tosse nel bambino  
Cosa c'è dietro la tosse?**

Bergamo, 15-16 marzo 2013  
Segreteria organizzativa  
IdeA Z project in progress - Abbiategrosso (MI)  
Tel. 02.9462227  
Fax 02.87152261  
E-mail: info@idea-z.it

**ARIR 2<sup>nd</sup> International Conference  
on Respiratory Physiotherapy  
Facing a new reality: from hospital to home**

Genova, 21-23 marzo 2013  
Segreteria organizzativa  
Victory Project Congressi - Milano  
Tel. 02.89053524  
Fax 02.201395  
E-mail: info@victoryproject.it

**Insufficienza respiratoria cronica:  
gestione clinico funzionale e riabilitativa  
Incontri tra Medicina generale  
e specialisti: giornata di studio  
in Pneumologia**

Milano, 26 marzo 2013  
Segreteria organizzativa  
Provider A.O. San Paolo - Milano  
Fax 02.89123901  
E-mail: elena.comi@ao-sanpaolo.it  
sabrina.righini@ao-sanpaolo.it

**APRILE 2013****15° Congressi Nazionale SIAIP  
(Società Italiana di Allergologia  
e Immunologia Pediatrica)****Guardando al futuro**

Napoli, 11-13 aprile 2013  
Segreteria organizzativa  
iDea congress - Roma  
Tel. 06.36381573  
Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

19-21 settembre 2013

# XVII Congresso Nazionale

della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Bolzano - Bozen

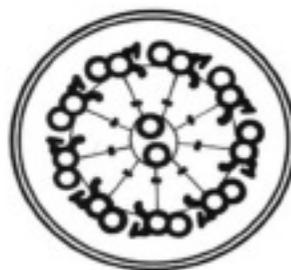




**ERS** EUROPEAN  
RESPIRATORY  
SOCIETY  
every breath counts

21-23 November 2013 (Naples, Italy)

## Primary ciliary dyskinesia: sharing knowledge and experience across Europe



### EDUCATIONAL AIMS

This course aims to provide participants with practical guidance for suspecting, screening and diagnosing primary ciliary dyskinesia (PCD).

### TOPICS

- Epidemiology and burden of PCD
- Screening tools and diagnostic procedures
- PCD genetics
- Major clinical presenting features
- Diagnostic challenges in PCD (genetics, upper and lower airways disease with particular attention to the differential diagnosis of non-CF bronchiectasis in adults and in children)
- PCD treatment, including chest physiotherapy
- Quality of life from physicians, patients and families perspectives
- PCD in adult life with particular attention to fertility issues
- Future of cilia research in Europe

### TARGET AUDIENCE

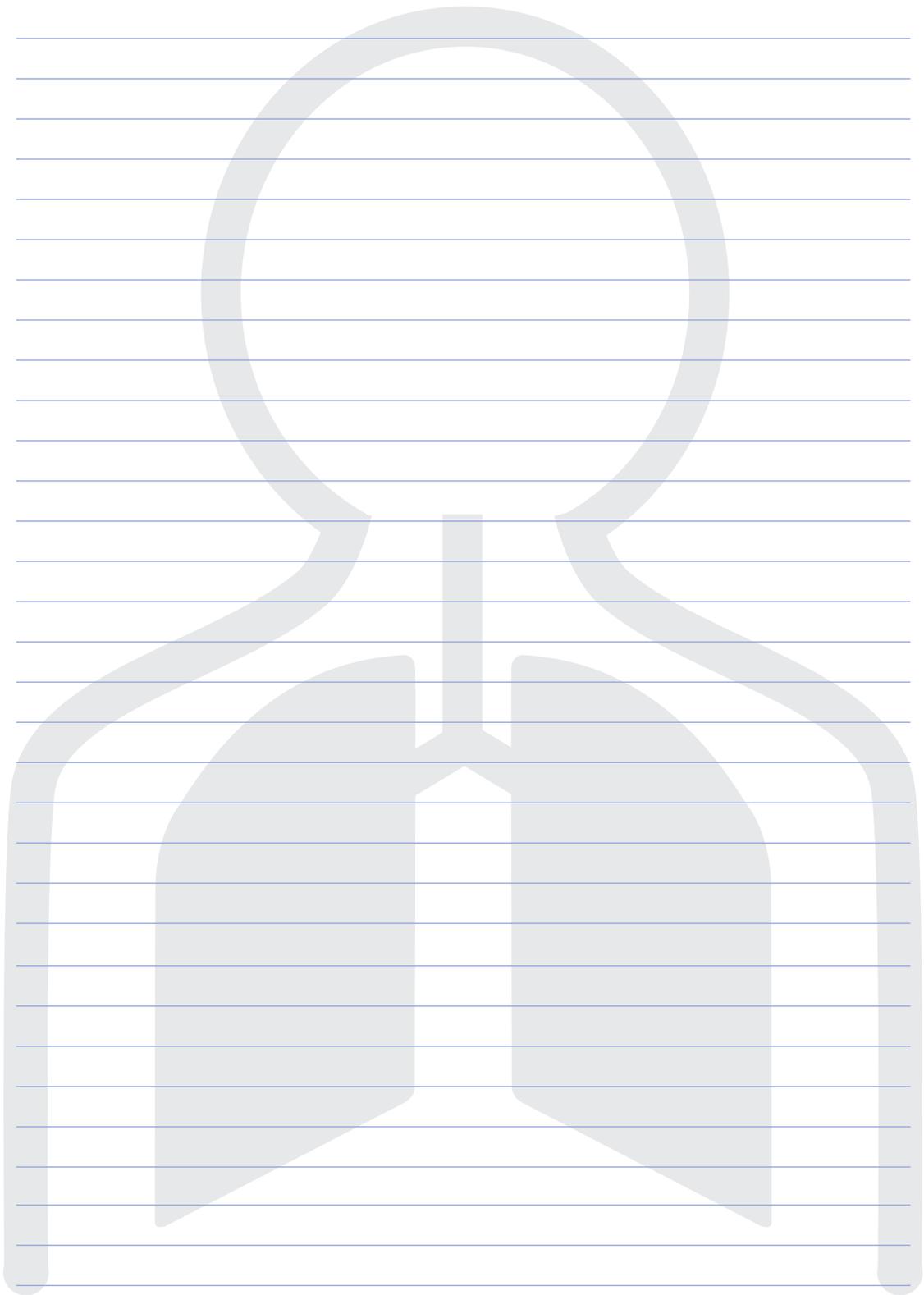
- General paediatricians
- Paediatric and adult pulmonologists
- Ear, nose and throat specialists
- Paediatric and adult allergists
- Pathologists

### VENUE

Federico II University Congress Centre  
Via Partenope 36  
80121 Naples, Italy

Per informazioni:

<http://www.ersnet.org/education/courses/item/4499-primary-ciliary-dyskinesia-sharing-knowledge-and-experience-across-europe.html>



# Sommario Volume 12

## Volume n. 12 Summary

### Numero 45

#### Asma e non solo...

##### **Asma pediatrico:**

##### **Linee Guida a confronto**

*Asthma Guidelines for children: similarities and differences*

L. Terraccino, S. Arrigoni, A. Caddeo, E. Calcinai, L. Dahdah, F. Ferrara

##### **Nuove terapie delle malattie allergiche**

*New treatments of allergic diseases*

D. Roma, E. Monteferraio, S. Graziani, L. Chini, V. Moschese

##### **Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica**

*New nebulizer technologies and recommendations for appropriate administration of bronchodilators and corticosteroids in children*

Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata:  
A. Kantar, R. Cutrera, E. Baraldi, S. Barberi, A. Boccaccino, F. Cardinale, L. Indinnimeo, G.L. Marseglia, M. Miraglia Del Giudice, F. Paravati, G.L. Piacentini, V.M. Ragazzo, G.A. Rossi, A. Varrichio

##### **Il ruolo del montelukast nella terapia del wheezing e dell'asma in età pediatrica**

*Montelukast therapy in preschool wheezing and pediatric asthma*

A. Di Marco, R. Cutrera

### Numero 46

#### Pneumologia interventistica in Pediatria

##### **Classificazione delle ostruzioni delle alte e basse vie respiratorie in età pediatrica**

*Classification of obstruction of the upperlower and respiratory tract in children*

R. Nenna, J. Rabasco, A. Nicolai, S. Salvadei, L. Petrarca, G. Cangiano, P. Papoff, C. Moretti, F. Midulla

##### **La sedazione per broncoscopia in età pediatrica**

*Sedation for bronchoscopy by pediatricians*

P. Papoff, M. Manganaro, E. Caresta, C. Cerasaro, R. Grossi, S. Benedetti Valentini, R. Cicchetti, C.S. Barbàra, F. Midulla, C. Moretti

##### **Il lavaggio broncoalveolare in età pediatrica**

*Bronchoalveolar lavage in children*

S. Panigada, M. Silvestri, N. Ullmann, M. Ghezzi, O. Sacco

##### **I corpi estranei inalati in età pediatrica**

*Inhaled foreign bodies in children*

A.G. Casalini, M. Majori, V. Fainardi

##### **Pneumologia interventistica in Pediatria Trattamento delle ostruzioni delle alte vie respiratorie**

*International Pneumology in Pediatrics*

*Treatment of upper airways obstruction*

S. Bottero, M. Trozzi

##### **Patologie e trattamento delle basse vie respiratorie**

*Pathology and treatment of lower airway diseases*

L. Mirabile, R. Baggi

**Numero 47**

**Novità del Congresso SIMRI 2012**

**La bronchiolite obliterante: è poi così rara?**

*Bronchiolitis obliterans: is it so rare?*

S. Cazzato, F. Visciotti, G. Graziani, A. Pession

**Ossigenoterapia: tra alti e bassi flussi**

*Oxygen therapy: between high and low flows*

E. Bignamini, I. Esposito, M. Goia, A. Veljkovic

**Premi SIMRI 2012**

*SIMRI awards 2012*

**CASO CLINICO**

**Anafilassi da azitromicina:  
descrizione di tre casi**

*Azithromycin anaphylaxis:*

*a report of three cases*

S. Pantano, F. Mori, E. Novembre

**Numero 48**

**Infezioni polmonari**

**La polmonite acquisita in comunità  
e le sue complicanze**

*Community acquired pneumonia and its complications*

S. De Stefano, F. Patreschi, R. Cutrera, T. Salerno,

L.L. Di Micco, F. Santamaria

**Antibiotico-resistenza in Italia  
e le strategie per la sua gestione**

*Antibiotic resistance in Italy*

*and strategies for its management*

F. Scaglione

**La tubercolosi polmonare**

*Pulmonary tuberculosis*

L. Lancella, C. Marabotto, C. Scacchi, C. Russo,

E. Vignati, A. Villani

**Le infezioni polmonari pneumococciche**

*Pneumococcal pulmonary infections*

A. Nucci, A. De Matteis, O. Varone, F. Lippi,

C. Canessa, M. Resti, C. Azzari

**Impatto della resistenza ai macrolidi  
di *Mycoplasma pneumoniae*  
sul trattamento delle infezioni respiratorie**

*Impact of macrolide-resistant*

*Mycoplasma pneumoniae*

*on treatment of respiratory infection*

S. Esposito, C. Tagliabue, R. Tenconi,

N. Principi

**Polmonite da *Pneumocystis***

*Pneumocystis Pneumonia*

S. Chiurchiù, G. Bonatti, E. Manno, P. Rossi

# Indice degli Autori

## Authors Index

**Arrigoni S**

n. 45, 5

**Azzari C**

n. 48, 32

**Baggi R**

n. 46, 49

**Baraldi E**

n. 45, 27

**Barbàra CS**

n. 46, 14

**Barberi S**

n. 45, 27

**Benedetti Valentini S**

n. 46, 14

**Bignamini E**

n. 47, 11

**Boccaccino A**

n. 45, 27

**Bonatti G**

n. 48, 48

**Bottero S**

n. 46, 39

**Caddeo A**

n. 45, 5

**Calcinai E**

n. 45, 5

**Canessa C**

n. 48, 32

**Cangiano G**

n. 46, 5

**Cardinale F**

n. 45, 27

**Caresta E**

n. 46, 14

**Casalini AG**

n. 46, 32

**Cazzato S**

n. 47, 5

**Cerasaro Z**

n. 46, 14

**Chini L**

n. 45, 14

**Chiurchiù S**

n. 48, 48

**Cicchetti R**

n. 46, 14

**Cutrera R**

n. 45, 27, 57; n. 48, 5

**Dahdah L**

n. 45, 5

**De Matteis A**

n. 48, 32

**De Stefano S**

n. 48, 5

**Di Marco A**

n. 45, 57

**Di Micco LL**

n. 48, 5

**Esposito S**

n. 48, 41

**Esposito I**

n. 47, 11

**Fainardi V**

n. 46, 32

**Ferrara F**

n. 45, 5

**Ghezzi M**

n. 46, 21

**Goia M**

n. 47, 11

**Graziani G**

n. 47, 5

**Graziani S**

n. 45, 14

**Grossi R**

n. 46, 14

**Indinnimeo L**

n. 45, 27

**Kantar A**

n. 45, 27

**Lancella L**

n. 48, 23

**Lippi F**

n. 48, 32

**Majori M**

n. 46, 32

**Manganaro M**

n. 46, 14

**Manno E**

n. 48, 48

**Marseglia GL**

n. 45, 27

**Midulla F**

n. 46, 5, 14

**Mirabile L**

n. 46, 49

**Mirabotto C**

n. 48, 23

**Miraglia Del Giudice M**

n. 45, 27

**Monteferraio E**

n. 45, 14

**Moretti C**

n. 46, 5, 14

**Mori F**

n. 47, 32

**Moschese V**

n. 45, 14

**Nenna R**

n. 46, 5

**Nicolai A**

n. 46, 5

**Novembre E**

n. 47, 32

**Nucci A**

n. 48, 32

**Panigada S**

n. 46, 21

**Pantano S**

n. 47, 32

**Papoff P**

n. 46, 5, 14

**Paravati F**

n. 45, 27

**Patreschi F**

n. 48, 5

**Pession A**

n. 47, 5

**Petrarca L**

n. 46, 5

**Piacentini GL**

n. 45, 27

**Principi N**

n. 48, 41

**Rabasco J**

n. 46, 5

**Ragazzo VM**

n. 45, 27

**Resti M**

n. 48, 32

**Roma D**

n. 45, 14

**Rossi GA**

n. 45, 27

**Rossi P**

n. 48, 48

**Russo C**

n. 48, 23

**Sacco O**

n. 46, 21

**Salerno T**

n. 48, 5

**Salvadei S**

n. 46, 5

**Santamaria F**

n. 48, 5

**Scacchi C**

n. 48, 23

**Scaglione F**

n. 48, 19

**Silvestri M**

n. 46, 21

**Tagliabue C**

n. 48, 41

**Tenconi R**

n. 48, 41

**Terraccino L**

n. 45, 5

**Trozzi M**

n. 46, 39

**Ullmann N**

n. 46, 21

**Varone O**

n. 48, 32

**Varrichio A**

n. 45, 27

**Veljkovic A**

n. 47, 11

**Vignati E**

n. 48, 23

**Villani A**

n. 48, 23

**Visciotti F**

n. 47, 5

# Indice delle parole chiave

## Keywords Index

- Aereosol (*aereosol*) **n. 45**, 27
- ALTE (ALTE) **n. 47**, 17
- Alte vie respiratorie pediatriche (*pediatric upper airways*) **n. 46**, 39
- Anafilassi (*anaphylaxis*) **n. 47**, 32
- Anti-citochine (*anti-cytokine*) **n. 45**, 14
- Anti-IgE (*anti-IgE antibodies*) **n. 45**, 14
- Antibiotici (*antibiotics*) **n. 48**, 5, 19
- Anticorpi monoclonali (*monoclonal antibodies*) **n. 45**, 14
- Ascesso polmonare (*lung abscess*) **n. 48**, 5
- Asma (*asthma*) **n. 47**, 17
- Asma allergico (*allergic asthma*) **n. 45**, 14
- Asma pediatrico (*pediatric asthma*) **n. 45**, 5, 57
- Australia (*Australia*) **n. 45**, 5
- Azitromicina (*azithromycin*) **n. 47**, 32
- Bambini (*children*) **n. 46**, 21, 32, 49; **n. 48**, 5, 41
- Batteri (*bacteria*) **n. 48**, 5
- Bronchiolite (*bronchiolitis*) **n. 47**, 17
- Bronchiolite obliterante (*bronchiolitis obliterans*) **n. 47**, 5
- Broncodilatatore (*bronchodilator*) **n. 45**, 27
- Broncoscopia (*bronchoscopy*) **n. 46**, 14, 32
- Broncoscopia flessibile (*flexible bronchoscopy*) **n. 46**, 21
- BTS (BTS) **n. 45**, 5
- Canada (*Canada*) **n. 45**, 5
- Chirurgia delle vie aeree (*airway surgery*) **n. 46**, 39
- Corpi estranei (*foreign bodies*) **n. 46**, 32
- Corticosteroidi (*corticosteroids*) **n. 45**, 27
- Empiema (*empyema*) **n. 48**, 5
- Epidemiologia (*epidemiology*) **n. 48**, 23
- Età pediatrica (*pediatric age*) **n. 46**, 5
- Fluorochinoloni (*fluoroquinolones*) **n. 48**, 41
- Immunomodulatori (*immunomodulators*) **n. 45**, 14
- Immunodeficienza (*immunodeficiency*) **n. 48**, 48
- Immunoterapia (*immunotherapy*) **n. 45**, 14
- Inalazione (*inhalation*) **n. 46**, 32
- Insufficienza respiratoria (*respiratory failure*) **n. 47**, 11
- Ipercapnia (*hypercapnia*) **n. 47**, 11
- Lavaggio broncoalveolare (*Bronchoalveolar lavage*) **n. 46**, 21
- Linee Guida GINA (*Guideline GINA*) **n. 45**, 5
- Macrolidi (*macrolides*) **n. 48**, 41
- Malattie ostruttive vie aeree (*obstructive lung diseases*) **n. 46**, 49
- Montelukast (*montelukast*) **n. 45**, 57
- Mycoplasma pneumoniae* (*Mycoplasma pneumoniae*) **n. 48**, 41
- NAEPP (NAEPP) **n. 45**, 5
- Nebulizzatore (*nebulizer*) **n. 45**, 27
- Non-anestesisti (*non-anesthetists*) **n. 46**, 14
- Ossido nitrico (*nitric oxide*) **n. 47**, 17
- Ossigenoterapia (*oxygen therapy*) **n. 47**, 11
- Ostruzione (*obstruction*) **n. 46**, 5
- Patologie ostruttive (*obstructive pathology*) **n. 46**, 39
- Polmonite da *Pneumocystis* (*Pneumocystis pneumonia*) **n. 48**, 48
- Polmonite pneumococcica (*pneumococcal pneumonia*) **n. 48**, 32
- Polmoniti acquisite in comunità (*community acquired pneumonia*) **n. 48**, 5
- Popolazione pediatrica (*pediatric population*) **n. 48**, 48
- Profilassi-terapia (*prophylaxis-therapy*) **n. 48**, 48

- Resistenza ai macrolidi (*macrolide-resistant*) **n. 48**, 41
- Resistenza batterica (*bacterial resistance*) **n. 48**, 19
- Respiro sibilante (*wheezing*) **n. 45**, 57
- Sedazione (*sedation*) **n. 46**, 14
- SIDS (*SIDS*) **n. 47**, 17
- Stent (*stent*) **n. 46**, 49
- Terapia antitubercolare (*antitubercular treatment*) **n. 48**, 23
- Test cutaneo (*tuberculin skin test (TST)*) **n. 48**, 23
- Test di funzionalità respiratoria (*respiratory function tests*) **n. 47**, 5
- Tetraciclina (*tetracycline*) **n. 48**, 41
- Tomografia computerizzata (*computed tomography*) **n. 47**, 5
- Tubercolosi (*tuberculosis*) **n. 47**, 17
- Tubercolosi pediatrica (*pediatric tuberculosis*) **n. 48**, 23
- Versamento pleurico (*pleural effusion*) **n. 48**, 5
- Vie aeree (*airway*) **n. 46**, 32
- Vie respiratorie (*respiratory tract*) **n. 45**, 27; **n. 46**, 5
- Virus (*viruses*) **n. 48**, 5

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

### Casi clinici per imparare

- 1** Un caso di tosse cronica  
*A case of chronic cough*  
G. Abbati, et al.
- 2** ...Non sempre asma...  
*...Not always asthma...*  
M. Cerasa, et al.
- 3** Un caso "atipico" di wheezing acuto  
*A case of "atypical" acute wheezing*  
P. Comberiati, et al.
- 4** Mycoplasma pneumoniae:  
dalla polmonite atipica primaria alle complicanze extrapolmonari  
*Mycoplasma pneumoniae:  
from primary atypical pneumonia to extrapulmonary complications*  
S. Leonardi, et al.
- 5** Polmonite eosinofila cronica:  
descrizione di un caso pediatrico  
*Chronic pulmonary eosinophilia:  
description of a pediatric case*  
A. Licari, et al.
- 6** Anafilassi da azitromicina:  
descrizione di tre casi  
*Azithromycin-induced anaphylaxis:  
description of three cases*  
S. Pantano, et al.

