



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 7, n. 25

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

Le infezioni delle vie aeree in età pediatrica...

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Farmacologia clinica degli antibiotici <
nella terapia delle infezioni delle
basse vie respiratorie (LRTI)

La rinosinusite in età pediatrica <

Le polmoniti neonatali <

Le polmoniti acquisite in comunità: <
diagnosi e terapia

Le polmoniti complicate: <
dalla gestione medica alla
soluzione chirurgica

Epidemiologia e diagnosi dell'infezione <
tubercolare in età pediatrica



Primula

La Sicurezza da Sempre



Dep. al Min. Sal. in data 4/5/2004

Clenil per Aerosol

ROGBA01 Beclometasone
dipropionato
0,8 mg/2ml sospensione da nebulizzare

**Classe
A**

Da oltre 20 anni Clenil per Aerosol è al passo con i tempi.

Oggi nella nuova formulazione sterile

Chiesi

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Farmacologia clinica degli antibiotici nella terapia delle infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI)	4
<i>Clinical pharmacology of antimicrobial agents in the treatment of lower respiratory tract infections (LRTIs)</i>	
<i>Federico Pea, Mario Furlanut</i>	
La rinosinusite in età pediatrica	13
<i>Rhinosinusitis in childhood</i>	
<i>Gruppo di Studio della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): Susanna Esposito, Gianluigi Marseglia, Andrea Novelli, Maurizio de Martino, Giuseppe Di Mauro, Clara Gabiano, Luisa Galli, Giuseppe Nicoletti, Desiderio Passali, Agostino Serra, Alberto Vierucci, Nicola Principi</i>	
Le polmoniti neonatali	21
<i>Neonatal pneumonia</i>	
<i>Maria Edelvais Licheri, Paola Papoff, Mario Roggini, Michele Mancuso, Elena Caresta, Daniela Pepino, Roberto Cicchetti, Monica Manganaro, Corrado Moretti</i>	
Le polmoniti acquisite in comunità: diagnosi e terapia	29
<i>Community acquired pneumonia: diagnosis and therapy</i>	
<i>Renato Cutrera, Francesca Petreschi, Francesca Santamaria, Franca Rusconi, Eugenio Baraldi</i>	
Le polmoniti complicate: dalla gestione medica alla soluzione chirurgica	40
<i>Complicated pneumonia: from medical care to surgical solutions</i>	
<i>Diletta de Benedictis, Silvia Vaccher, Giovanni Cobellis, Ascanio Martino, Fernando Maria de Benedictis</i>	
Epidemiologia e diagnosi dell'infezione tubercolare in età pediatrica	51
<i>Epidemiology and diagnosis of tuberculosis in children</i>	
<i>Eugenia Bruzzese, Andrea Lo Vecchio, Luca Rosario Assante, Alfredo Guarino</i>	
Congressi	63
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	65
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatrica

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

Volume 7, n. 25 - Marzo 2007

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
Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici
Rusconi Franca (Firenze)
Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica
Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale
Barbato Angelo (Padova)
Bernardi Filippo (Bologna)
Cutrera Renato (Roma)
de Benedictis Fernando Maria (Ancona)
Peroni Diego (Verona)
Rusconi Franca (Firenze)
Santamaria Francesca (Napoli)
Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia
coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno
coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione
coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie
coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria
coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria
coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo
coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile
Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2007 by Primula Multimedia

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
Minuti Angela

Realizzazione Editoriale
Primula Multimedia S.r.L.

Stampa
Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Nell'organizzare il fascicolo dedicato a "Le infezioni delle vie aeree in età pediatrica" siamo partiti dal presupposto che ciò che torna utile al pediatra al letto del malato è conoscere il comportamento pratico da seguire nel sospetto di rinosinusite o di infezioni delle vie aeree inferiori, siano queste ultime da attribuire alle polmoniti di comunità o all'infezione tubercolare.

Le vie aeree vanno considerate sempre più come un'unica entità fisica. Esiste una co-morbilità tra infezioni del tratto superiore ed inferiore, anche se alcuni fattori di rischio, tra cui l'umidità ambientale, sembrano incidere maggiormente sulle alte, altri invece (ad esempio l'atopia) sulle basse vie (Karevold G, et al. Arch Dis Child 2006; 91: 391-395). Il manoscritto sulla rinosinusite edito dal Gruppo di Studio della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica ci richiama agli aspetti pratici di diagnosi e trattamento di questa entità clinica che ormai riconosce una sua connotazione ben precisa anche in ambito pediatrico.

Abbiamo chiesto ad alcuni esperti ben noti di aggiornarci sulla gestione in generale delle polmoniti, sulle forme più tipiche nel neonato, e sulle complicanze medico-chirurgiche. Le polmoniti sono ancora la causa più frequente di morte al mondo nei primi cinque 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. Queste comprendono la diminuzione dell'incidenza del basso peso alla nascita, il miglioramento delle condizioni nutrizionali, il calo della prevalenza delle infezioni batteriche o virali ottenibile attraverso un piano vaccinale completo, ed infine la riduzione del tasso di inquinamento domestico (Wardlaw T, et al. Lancet 2006; 368: 1048-1050). Sempre più frequenti, anche nel mondo occidentale, sono le complicazioni delle infezioni delle vie aeree inferiori, la cui gestione migliora soprattutto se individuiamo precocemente alcuni fattori di rischio per la loro comparsa in corso di polmonite di comunità. Inoltre, il contributo fornito da due esperti farmacologi torna a nostro parere particolarmente utile e prezioso a noi pediatri se desideriamo non solo comprendere bene l'eziologia delle polmoniti, quanto soprattutto individuare il trattamento antibiotico più razionale.

Sottolineiamo infine l'utilità pratica del manoscritto sull'infezione tubercolare non solo perché questa, se contratta in età pediatrica, presenta connotazioni specifiche diverse da quella dell'adulto che è importante conoscere, ma anche perché la sua gestione ottimale prevede una ideale condivisione di intenti tra il pediatra di famiglia e lo specialista infettivologo pediatrico.

Buona lettura a tutti!

Francesca Santamaria
e-mail: santamar@unina.it

Federico Pea, Mario Furlanut

Istituto di Farmacologia Clinica e Tossicologia, Dipartimento di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Udine

Farmacologia clinica degli antibiotici nella terapia delle infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI)

Clinical pharmacology of antimicrobial agents in the treatment of lower respiratory tract infections (LRTIs)

Parole chiave: Beta lattamine, macrolidi, correlazioni farmacocinetico-farmacodinamiche, fisiopatologia

Key words: Beta-lactams, macrolides, pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships, pathophysiology

Riassunto. La scelta di una terapia antibiotica nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie inferiori (LRTI) si fonda innanzitutto sull'appropriatezza dello spettro d'azione in rapporto agli agenti patogeni più frequentemente coinvolti (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* tra i patogeni extracellulari; *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila* tra quelli intracellulari) tenendo conto anche dell'epidemiologia delle resistenze batteriche. Gli antibiotici più frequentemente utilizzati appartengono alle classi dei beta-lattamici (attivi esclusivamente nei confronti dei patogeni extracellulari), dei macrolidi e dei fluorochinoloni (entrambe attive nei confronti di patogeni sia extra- che intra- cellulari). Una volta eseguita una scelta appropriata in termini di spettro, diviene di fondamentale importanza considerare lo schema posologico più idoneo in rapporto alle caratteristiche farmacocinetico-farmacodinamiche (PK/PD) dell'antibiotico, al sito di infezione ed alle caratteristiche fisiopatologiche del paziente al fine di garantire la migliore efficacia terapeutica nel singolo paziente ed al contempo di contenere lo sviluppo di resistenze batteriche nell'ambiente.

Accettato per la pubblicazione il 10 gennaio 2007.

Corrispondenza: Prof. Federico Pea, Istituto di Farmacologia Clinica e Tossicologia, Dipartimento di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Udine, P.le Santa Maria della Misericordia 3, - 33100 Udine; e-mail: federico.pea@med.uniud.it

Le infezioni batteriche delle vie aeree inferiori (LRTI) sono causate principalmente da patogeni extracellulari (Figura 1), quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, che globalmente si stimano essere responsabili di oltre il 75-80% dei casi, mentre nella restante percentuale di casi sono invece coinvolti patogeni intracellulari quali ad esempio *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila* (1). Per quanto concerne lo spettro d'azione degli antibiotici che abbiamo a disposizione nell'armamentario terapeutico delle LRTI le classi di antibiotici più frequentemente utilizzate sono tre (Tabella 1). I macrolidi (in particolare azitromicina

e claritromicina) presentano il vantaggio di essere teoricamente attivi nei confronti sia di patogeni extracellulari che di quelli intracellulari, ma va tenuto presente che nella realtà italiana vi può essere un'incidenza di resistenze nei confronti di pneumococco che talvolta raggiunge il 25-30% dei ceppi (2). I beta-lattamici (amoxicillina, amoxicillina-clavulanato, cefotaxime e ceftriaxone) sono attivi soltanto nei confronti di patogeni extracellulari, e va considerato che possono svilupparsi resistenze nei confronti di pneumococco in percentuali significativamente inferiori rispetto a quelle riscontrate con i macrolidi (3). A tale proposito è importante rilevare che, nei confronti

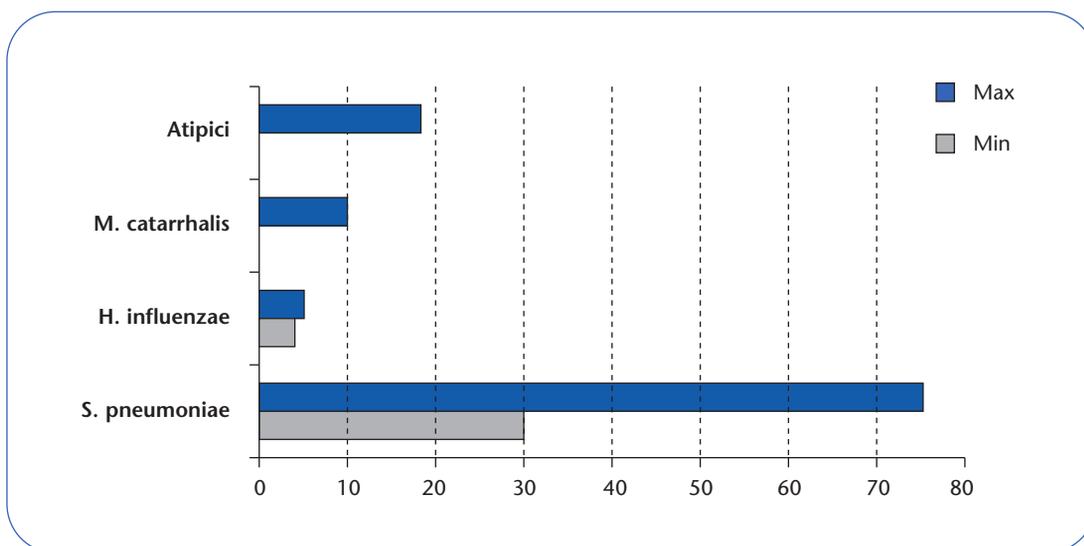


Figura 1 Incidenza relativa dei principali agenti eziologici batterici di polmonite comunitaria (CAP). Modificata da (1).

dello pneumococco, amoxicillina ad alte dosi è da considerarsi altrettanto efficace di amoxicillina-clavulanato. Infatti, la penicillino-resistenza di tale microorganismo, più che ad una produzione di beta-lattamasi contro le quali è utile la presenza del clavulanato, è spesso da ascrivere ad un altro meccanismo, ovvero ad una modifica del sito d'attacco sulla parete cellulare (*penicillin binding protein*, PBP). I fluorochinoloni presentano uno spettro d'azione ottimale nei confronti di tutti i patogeni sia extra che intracellulari solitamente responsabili di LRTI acquisite in ambito extranosocomiale (tra quelli attualmente disponibili in Italia soltanto levofloxacina e moxifloxacina hanno

attività antipneumococcica), ma il loro spettro d'azione comprende anche molti patogeni Gram-negativi solitamente non coinvolti nelle LRTI comunitarie, come ad esempio le *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* (soltanto levofloxacina e ciprofloxacina sono attivi nei confronti di quest'ultimo patogeno). In realtà, l'uso dei fluorochinoloni è attualmente controindicato in età pediatrica essenzialmente a causa della loro presunta condrotossicità, in relazione principalmente al rischio di deficit di accrescimento documentato nel corso della sperimentazione animale (4, 5). Va tuttavia considerato che l'impiego fuori indicazione che ne è stato fatto nel corso degli ultimi anni per il trattamento delle

Tabella 1 Caratteristiche farmacologiche dei principali antibiotici per la CAP.

Classe antibiotica	Vantaggi	Svantaggi
Macrolidi (azitromicina, claritromicina)	Attivi vs patogeni extracellulari ed intracellulari	<i>S. pneumoniae</i> macrolido-resistente
Beta-lattamici (amoxicillina, amoxicillina-clavulanato, cefotaxime, ceftriaxone)	Attivi contro patogeni extracellulari Attivi su <i>S. pneumoniae</i> anche se macrolido-resistenti [^] Attivi su <i>H. influenzae</i> anche se produttore di beta-lattamasi*	Inattivi vs intracellulari
Fluorochinoloni (levofloxacina, moxifloxacina)	Attività completa vs i principali patogeni extra- ed intracellulari	Controindicati in pediatria Costi Pressione selettiva

[^] amoxicillina da sola ad alte dosi è spesso altrettanto attiva di amoxicillina-clavulanato

* eccetto amoxicillina da sola

complicanze infettive nei pazienti pediatrici con fibrosi cistica, non sembra aver confermato tale sospetto ed ha documentato invece una buona tollerabilità (4-6).

Nel corso degli ultimi anni sono state prodotte numerose linee guida per il trattamento della polmonite comunitaria (CAP) (7), che suggeriscono criteri di scelta delle diverse molecole basati principalmente sull'età dei pazienti e sull'esistenza di eventuali fattori di rischio.

In realtà, sebbene l'impiego di un farmaco che sia attivo nei confronti dei microrganismi responsabili dell'infezione costituisce il presupposto fondamentale su cui si basa un'adeguata terapia antibiotica empirica, tuttavia una scelta appropriata in termini di spettro d'azione può non essere sufficiente al fine di garantire l'efficacia clinica ed al contempo di prevenire l'insorgenza di resistenze batteriche. A tal fine diviene infatti di fondamentale importanza riuscire a garantire un'esposizione farmacodinamicamente efficace nel sito di infezione e ciò dipende fondamentalmente dalla scelta dello schema posologico più adeguato in rapporto alle caratteristiche dell'attività antibatterica del farmaco impiegato.

A tale proposito, Niedermann, in una recente review relativa alla valutazione della mortalità per polmonite nosocomiale in ambito critico pubblicata su *Clinical Infectious Diseases* (8), ha sottolineato come tutti i principali studi clinici condotti in Europa e negli USA dimostrassero inequivocabilmente una più elevata incidenza di mortalità in associazione ad una terapia antibiotica inizialmente inadeguata. Va inoltre rilevato che sebbene la pressione selettiva derivante dall'uso degli antibiotici inneschi di per se lo sviluppo di resistenze batteriche, tuttavia queste si manifestano con maggiore frequenza e patogenicità qualora tali antibiotici vengano utilizzati in modo inappropriato. Ciò ad esempio si può verificare quando, in conseguenza dell'impiego di dosi subterapeutiche, la popolazione batterica viene esposta a concentrazioni sub-inibitorie, il che può consentire una rapida ripresa della proliferazione in corso di terapia e lo sviluppo di resistenze.

La necessità di utilizzare gli antibiotici in modo razionale ed appropriato diviene ancor più evidente se consideriamo che in questi ultimi anni vi è una carenza di nuove classi antibiotiche. Infatti, valutando la storia dello sviluppo farmacologico in antibioticotera-
 pia, dopo la scoperta della penicillina a

Tabella 2 Sviluppo nuovi antibiotici nel tempo. Modificata da (9).

Anno	Classe
1940	Beta-lattamici
1949	Tetracicline
1949	Cloramfenicolo
1950	Aminoglicosidi
1952	Macrolidi
1958	Glicopeptidi
1962	Streptogramine
1962 (1980)	Chinoloni (Fluorochinoloni)
1999	Oxazolidinoni
2003	Lipopeptidi

cavallo degli anni 30-40 del secolo scorso, tra il 1940 ed il 1980 sono state progressivamente identificate e commercializzate almeno 7 diverse classi di antibiotici (Tabella 2), che ancor'oggi rappresentano i cardini della terapia antibiotica di molte e diverse infezioni batteriche (9). Tuttavia, se guardiamo al presente e/o al prossimo futuro, sono molto poche le novità terapeutiche che potremo avere a disposizione nei prossimi anni (9).

In considerazione di tutto ciò, appare pertanto estremamente importante considerare l'antibioticotera-
 pia come un puzzle da risolvere nel quale oltre ai due componenti che sono alla base di una scelta appropriata in termini di spettro d'azione, ovvero l'antibiotico ed il microrganismo in rapporto al suo grado di sensibilità *in vitro*, devono essere considerate anche altre due tessere fondamentali, che sono rappresentate dal sito di infezione e dalla fisiopatologia del paziente (10).

Quanto detto finora, si traduce nel fatto che per ottenere l'efficacia clinica nel trattamento di un'infezione batterica nel corso della pratica clinica quotidiana non è sufficiente scegliere un farmaco con adeguato spettro d'azione, ma è altresì indispensabile considerare le caratteristiche di farmacodinamica e di farmacocinetica dell'antibiotico prescelto al fine di garantire esposizione ottimale nel sito di infezione.

Da tali presupposti nasce il concetto di correlazione cinetico-dinamica (PK/PD) quale risultante dell'integrazione tra farmacodinamica e farmacocinetica. La farmacodinamica, ovvero la scienza che studia l'effetto dei farmaci in funzione della loro concentrazione, in ambito di antibioticotera-
 pia

deve tener conto non soltanto dello spettro d'azione, ma anche della modalità con la quale i farmaci esplicano *in vivo* la loro attività antibatterica, che può essere di tipo tempo o concentrazione dipendente. Inoltre, poiché nel nostro organismo, a differenza di quanto avviene nei test eseguiti *in vitro* per saggiare la sensibilità batterica all'antibiotico, le concentrazioni non rimangono costanti, ma variano per effetto della farmacocinetica, scienza che studia la variazione delle concentrazioni dei farmaci in funzione di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione, è necessario tener conto di come queste oscillino nel tempo. Pertanto, poiché la farmacodinamica studia l'effetto in funzione della concentrazione e la farmacocinetica studia la concentrazione in funzione del tempo, la correlazione PK/PD definisce in che modo l'effetto del farmaco varia in funzione del tempo e rappresenta il presupposto per garantire l'efficacia clinica.

Da un punto di vista delle correlazioni PK/PD, in ambito di antibiotico-terapia, si distinguono farmaci ad attività tempo-dipendente e concentrazione-dipendente (Tabella 3).

Gli antibiotici ad attività tempo-dipendente, che comprendono i beta-lattamici, i macrolidi specialmente se naturali, i glicopeptidi e gli oxazolidinoni (nuovi farmaci ad attività nei confronti degli stafilococchi multi-resistenti, il cui capostipite è rappresentato dal linezolid), presentano quale principale determinante farmacodinamico di efficacia il tempo durante il quale la concentrazione persiste al di sopra della minima concentrazione inibente (MIC) del patogeno coinvolto ($t > MIC$) (11). Per tali antibiotici la concentrazione dovrebbe rimanere al di sopra della MIC per la maggior parte dell'intervallo di dosaggio o addirittura per l'intero intervallo dal

momento che non possedendo un valido effetto post-antibiotico nei confronti dei patogeni Gram-negativi (con l'eccezione dei carbapenemi), la proliferazione batterica può riprendere ogni qualvolta le concentrazioni di tali antibiotici diventano sub-inibitorie (12). Nella pratica clinica quotidiana ciò si traduce nel fatto che l'obiettivo della terapia dovrebbe essere quello di riuscire a garantire una concentrazione minima che sia superiore alla MIC ($C_{min} > MIC$) (10). Per contro, è stato dimostrato che concentrazioni oltre 5 volte la MIC non incrementano l'efficacia clinica di tali antibiotici, ma possono per contro aumentarne la tossicità. Ne deriva pertanto che al fine di riuscire a garantire $C_{min} > MIC$ è indispensabile frazionare il regime posologico giornaliero degli antibiotici tempo-dipendenti in un numero di somministrazioni che risulterà essere tanto maggiore quanto più breve è l'emivita plasmatica di eliminazione del farmaco considerato. A titolo esemplificativo va considerato che farmaci ad emivita molto breve (<2 ore), quali ad esempio amoxicillina e cefotaxime, richiedono almeno 3 somministrazioni giornaliere (una ogni 8 ore), mentre per farmaci ad emivita più lunga, come ad esempio claritromicina, è sufficiente una somministrazione ogni 12 ore e per farmaci ad emivita lunga, come ceftriaxone e teicoplanina può essere sufficiente una somministrazione ogni 24 ore.

Per contro, gli antibiotici ad attività concentrazione-dipendente comprendono gli aminoglicosidi, fluorochinoloni ed azalidi, per i quali il maggiore determinante farmacodinamico di efficacia è rappresentato dalla massima esposizione raggiungibile con il farmaco. Nella pratica clinica quotidiana ciò si traduce nella necessità di riuscire a garantire una concentrazione massima (C_{max}) che sia almeno 10 volte la

Tabella 3 Caratteristiche cinetico-dinamiche (PK/PD) degli antibiotici .

Tipo di attività antibatterica	Classe antibiotica	Determinanti di efficacia	Obiettivo clinico	Schema posologico
Tempo-dipendente	Beta-lattamine, macrolidi naturali, glicopeptidi, oxazolidinoni	Tempo sopra la MIC ($t > MIC$)	$C_{min} > MIC$	Plurifrazionamento della dose in rapporto all'emivita plasmatica
Concentrazione-dipendente	Aminoglicosidi, fluorochinoloni, azalidi (azitromicina)	C_{max}/MIC AUC_{24h}/MIC	$C_{max}/MIC > 10$ $AUC_{24h}/MIC > 40$ se Gram-positivi $AUC_{24h}/MIC > 125$ se Gram-negativi	Monosomministrazione

MIC del patogeno (13). Un rapporto $C_{max}/MIC > 10$ è importante non soltanto al fine dell'efficacia clinica, ma anche nell'intento di prevenire l'insorgenza di resistenze. Per contro, diviene di minore importanza il fatto di riuscire ad avere $C_{min} > MIC$ poiché tali antibiotici sono dotati di un valido effetto post-antibiotico, il che consente di prevenire lo sviluppo di resistenze quando le concentrazioni diventano sub-inibitorie solo per qualche ora, poiché la popolazione batterica rimane quiescente e la proliferazione batterica non riprende immediatamente. Per questi antibiotici diviene inoltre rilevante l'esposizione giornaliera totale al farmaco, che viene valutata in base all'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC). A tale proposito si è visto che la situazione ottimale è rappresentata da un rapporto $AUC/MIC > 125$ per i batteri Gram-negativi e $> 40-50$ per quelli Gram-positivi (14). Da tali considerazioni, ne deriva pertanto che il regime posologico ottimale degli antibiotici concentrazione-dipendenti sia quello atto a garantire la C_{max} più elevata possibile, ovvero la monosomministrazione giornaliera. Per quanto concerne gli aminoglicosidi, a differenza di quanto avveniva in passato, non si ricorre più ad una somministrazione suddivisa in 2-3 frazionamenti giornalieri, ma alla monosomministrazione. È interessante rilevare che tale modalità di somministrazione non soltanto migliora l'efficacia clinica di tali farmaci, ma anche la loro tollerabilità. Olsen e coll. (15) hanno infatti dimostrato che in pazienti critici la monosomministrazione giornaliera di tobramicina si associava ad una minore incidenza di nefrotossicità, valutata in termini di incremento dell'enzimuria di due enzimi normalmente contenuti nelle cellule tubulari renali (N acetil beta glucosaminidasi ed alana aminopeptidasi), rispetto alla somministrazione

frazionata. Tale fatto è spiegabile sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche di tali antibiotici che essendo idrofili possono accumularsi all'interno delle cellule soltanto in virtù dell'azione di trasportatori, che, essendo saturabili in presenza di un eccesso di substrato, come può avvenire nel corso della monosomministrazione, non consentono un eccessivo accumulo.

Sebbene le correlazioni PK/PD in virtù della tempo- o concentrazione- dipendenza dell'attività antibatterica costituiscano importanti presupposti per la scelta dello schema posologico ottimale, tuttavia al fine di garantire l'efficacia terapeutica in corso di polmonite, diviene indispensabile che la scelta del regime posologico sia in grado di assicurare un'esposizione ottimale specificatamente nel sito di infezione, ovvero nel polmone.

A tale proposito, va considerato che poiché nella maggior parte dei casi la polmonite è causata da patogeni a localizzazione extracellulare, al fine di poterne definire l'efficacia diviene indispensabile conoscere quali concentrazioni vengano raggiunte nell'interstizio del polmone. Al contrario, nel caso di polmoniti sostenute da patogeni intracellulari, è importante definire se gli antibiotici raggiungano sufficienti livelli all'interno delle cellule. Un approccio metodologicamente corretto che consente di definire le concentrazioni raggiunte da un antibiotico nei diversi compartimenti del polmone dopo somministrazione sistemica è rappresentato dalla determinazione delle concentrazioni nell'epithelial lining fluid (ELF) (per i patogeni extracellulari) e nei macrofagi alveolari (per quelli intracellulari).

Il comportamento farmacocinetico degli antibiotici nel polmone è molto diverso in rapporto alle diverse caratteristiche chimico-fisiche (Tabella 4) (16). Gli

Tabella 4 Caratteristiche chimico-fisiche degli antibiotici.

Proprietà chimico-fisiche	Classe antibiotici	Comportamento farmacodinamico e farmacocinetico
Idrofili	Beta-lattamici, aminoglicosidi, glicopeptidi	Non penetrano nelle cellule, inattivi vs patogeni intracellulari, distribuzione limitata a plasma e interstizio tissutale, eliminazione renale
Lipofili	Macrolidi, fluorochinoloni, cloramfenicolo, tetracicline, rifampicina, linezolid	Penetrano nelle cellule, attivi vs patogeni intracellulari, ampia distribuzione con accumulo intracellulare, eliminazione dopo metabolizzazione spesso epatica

antibiotici idrofili, che comprendono i beta-lattamici, gli aminoglicosidi ed i glicopeptidi, sono caratterizzati dalla loro incapacità di attraversare passivamente per diffusione la membrana plasmatica delle cellule eucariote, cosicchè risultano essere inattivi nei confronti dei patogeni intracellulari poiché la loro distribuzione è limitata al plasma ed all'interstizio dei tessuti (16). Inoltre, proprio per il fatto di essere idrofili, vengono solitamente eliminati dal rene in forma immodificata. Per contro, gli antibiotici lipofili, quali macrolidi, fluorochinoloni, tetracicline, rifampicina ed altri, in virtù della loro lipofilia attraversano liberamente la membrana plasmatica delle cellule eucariote secondo gradiente di concentrazione, cosicchè risultano essere attivi nei confronti di patogeni intracellulari e possono accumularsi in quantità significativa all'interno delle cellule. Tuttavia, per poter essere eliminati efficientemente dall'organismo si rende spesso necessaria una modifica strutturale della molecola originaria mediante metabolizzazione con il fine di rendere più idrofilo, e quindi eliminabile anche per via urinaria, il metabolita.

Per quanto concerne la penetrazione nell'ELF, e quindi la possibilità di garantire un'esposizione farmacodinamicamente efficace nel trattamento delle polmoniti da patogeni extracellulari, questa risulta essere significativamente diversa per gli antibiotici idrofili rispetto a quelli lipofili. A titolo esemplificativo si riportano i dati relativi a due studi relativi agli antibiotici idrofili, ovvero un beta-lattamico ed un aminoglicoside. In uno studio eseguito in pazienti critici affetti da polmonite nosocomiale trattati con ceftazidime alla dose di 4g in infusione endovenosa continua, si dimostrò che mentre le concentrazioni di stato stazionario raggiunte nel plasma erano significativamente superiori al breakpoint di sensibilità per lo *P. aeruginosa* in tutti i pazienti, in realtà quelle nell'ELF lo erano solo in alcuni casi, dal momento che la penetrazione era pari soltanto ad una frazione di quella presente nel plasma. Tali risultati condussero gli autori a concludere che la posologia studiata poteva essere adeguata al trattamento di una batteriemia, ma che per il trattamento di una polmonite era necessario utilizzare una posologia più elevata, ad es. 6g in infusione continua. Analogamente, in uno studio condotto in pazienti critici affetti da polmonite associata a ventilatore meccanico (VAP) e trattati con gentamicina in monosomministrazione endovenosa di 240 mg ogni 24 ore si osservò che il determinante farmacodinamico $C_{max}/MIC > 10$

non era raggiungibile con tale posologia, dal momento che soltanto una frazione della concentrazione plasmatica era in grado di diffondere nell'ELF.

Da tali osservazioni appare evidente che, quando si debba trattare una polmonite con antibiotici idrofili poiché solo una frazione del farmaco è in grado di diffondere nell'ELF, appare essere indispensabile considerare una posologia mediamente superiore rispetto a quella necessaria per trattare una batteriemia (10).

Per quanto concerne gli antibiotici lipofili, la diffusibilità nell'ELF risulta essere significativamente superiore. In uno studio di valutazione comparativa dei livelli raggiungibili con claritromicina ed azitromicina dopo somministrazione sistemica alle dosi normalmente impiegate per il trattamento della polmonite, si dimostrò che i livelli raggiunti nell'ELF con claritromicina erano più elevati e rimanevano al di sopra del breakpoint di sensibilità di *S. pneumoniae* per l'intera durata dell'intervallo posologico (17). Tali differenze di esposizione con i macrolidi a livello dell'ELF hanno portato alcuni autori ad ipotizzare una potenziale diversità di attività nei confronti di patogeni moderatamente resistenti e della capacità di indurre resistenze (18). A tale proposito va considerato che esistono due meccanismi di resistenza da parte di pneumococco nei confronti dei macrolidi: un meccanismo cosiddetto di bassa resistenza, attribuibile al gene *Mef (A)*, che si esplica mediante la comparsa di una pompa di efflusso sulla parete del batterio la quale estrude rapidamente il farmaco dalla cellula impedendogli di raggiungere il suo bersaglio d'azione e che verosimilmente è superabile clinicamente in presenza di concentrazione adeguate; ed un meccanismo ad alta resistenza, non superabile clinicamente, dipendente dal gene *erm (B)*, che è dovuto ad una modifica conformazionale del ribosoma batterico tale da impedire il legame dell'antibiotico allo specifico sito d'azione.

Anche in un interessante studio di sperimentazione animale è stato ipotizzato che il diverso grado di esposizione raggiunto nell'interstizio del polmone con i macrolidi possa avere un'eventuale importanza sul piano clinico. In tale studio (19), gli autori valutarono comparativamente se vi fosse o meno una differenza in termini di sopravvivenza in animali nei quali era stata indotta una polmonite pneumococcica con ceppi a diverso grado di sensibilità nei confronti del macrolide impiegato

(totalmente sensibile, a bassa resistenza e ad alta resistenza). Mentre negli animali infettati con uno pneumococco sensibile la sopravvivenza dopo trattamento fu molto elevata e non si riscontrò alcuna differenza in rapporto al tipo di macrolide impiegato, per contro negli animali infettati con microrganismi a bassa resistenza ai macrolidi, la sopravvivenza risultò essere maggiore negli animali trattati con claritromicina rispetto ad azitromicina e tale differenza fu attribuita alla diversa penetrazione dei due macrolidi a livello dell'ELF. Ovviamente, nel caso degli animali infettati con pneumococchi ad alta resistenza la mortalità fu molto elevata per entrambi i macrolidi.

Per quanto concerne le concentrazioni nei macrofagi alveolari, sia claritromicina che azitromicina, alle dosi terapeutiche solitamente impiegate, raggiungono concentrazioni molto elevate in rapporto alla capacità di accumulo intracellulare (17).

Pertanto, con antibiotici come i macrolidi ed i fluorochinoloni, in virtù della loro lipofilità, le concentrazioni raggiunte nei macrofagi alveolari dopo somministrazione sistemica possono essere anche di molte volte superiori rispetto alle MIC dei patogeni e ciò permetterebbe di spiegare i risultati clinici molto favorevoli riscontrati in numerosi studi relativi al trattamento della legionellosi con tali antibiotici (10).

L'ultima variabile che rimane da analizzare nel puzzle dell'antibioticoterapia è rappresentata dalla fisiopatologia del paziente, la quale può considerevolmente alterare il profilo farmacocinetico degli antibiotici e pertanto essere causa di fallimento terapeutico, in caso di sottoesposizione, o altresì di tossicità in caso di sovraesposizione. A tale proposito, poiché il tempo di permanenza di un farmaco nell'organismo, espresso in termini di emivita plasmatica di eliminazione ($t_{1/2}$), varia in modo direttamente proporzionale al suo volume di distribuzione (Vd) ed in modo inversamente proporzionale alla sua clearance (CL), ne deriva che ogniqualvolta il Vd o la CL si modificano diventi necessario modificare la posologia del farmaco al fine di riuscire a mantenere un'esposizione ottimale. Nel paziente critico la variabilità fisiopatologica del Vd è spesso da attribuirsi a variazioni dei fluidi extracellulari, mentre quella della CL è spesso da attribuirsi ad oscillazione della funzione renale (16). Da tali considerazioni appare pertanto evidente che gli antibiotici che richiederanno le maggiori modifiche posologiche in presenza di particolari condizioni

fisiopatologiche saranno soprattutto quelli idrofili (16). Esistono molte e diverse condizioni (ad es. versamenti in cavità sierose, carico di fluidi, ipoalbuminemia, edema in corso di sepsi o politrauma) che aumentando l'entità dei fluidi extracellulari possono causare una diluizione dell'antibiotico nell'ambiente extracellulare rendendo pertanto necessario considerare un incremento posologico. Analogamente, esistono condizioni fisiopatologiche che incrementando il flusso plasmatico al rene (es. leucemia acuta, ustioni estese, sepsi iperdinamica) possono causare un aumento della clearance di farmaci eliminati per via renale e quindi rendere necessario un incremento posologico in tali condizioni (16). Per contro, appare evidente che in presenza di insufficienza renale i farmaci eliminati per tale via richiederanno una riduzione posologica al fine di evitare tossicità.

Nel caso specifico dell'età pediatrica esistono alcune peculiari situazioni fisiologiche, particolarmente nel corso dei primi mesi di vita, tali da giustificare la necessità di utilizzare dei regimi posologici con gli antibiotici idrofili spesso significativamente superiori, in rapporto al peso corporeo (mg/kg), rispetto a qualsiasi altra età (20-22). In particolare, per quanto riguarda il Vd va considerato che nel corso del primo anno di vita si verifica una significativa riduzione percentuale dell'acqua corporea totale con redistribuzione tra l'ambiente extracellulare e quello intracellulare.

Per quanto concerne la funzionalità degli organi emuntori va considerato che mentre la filtrazione glomerulare giunge a completa maturazione già nel corso del primo mese di vita post-natale, per contro la secrezione tubulare attiva si completa soltanto al 6°-7° mese. Per quanto concerne invece la capacità metabolizzante epatica, i processi di coniugazione con acido glicuronico divengono normalmente funzionanti soltanto a partire dal 2°-4° mese di vita. Quest'ultimo aspetto permette di spiegare l'insorgenza della sindrome grigia che si verificava quale fenomeno di tossicità in corso di trattamento con cloramfenicolo in epoca neonatale in conseguenza dell'eccessivo accumulo di tale farmaco nei nuclei della base a causa della mancata eliminazione di tale farmaco mediante glicuroconiugazione.

Per contro, una condizione fisiopatologica nella quale frequentemente può essere necessario ricorrere ad un incremento significativo della posologia degli antibiotici idrofili è rappresentata

dalla leucemia acuta. In tale malattia, infatti, coesistono simultaneamente numerose condizioni fisiopatologiche che possono aumentare sia il Vd (carico di fluidi, ipoalbuminemia) che la CL renale (leucemia, ipoalbuminemia, sepsi iperdinamica) degli antibiotici idrofili (16).

In conclusione, la scelta di un antibiotico per il trattamento di una polmonite si fonda su molti e diversi aspetti fondamentali. Innanzitutto, su di un idoneo spettro d'azione in rapporto agli aspetti clinici ed ai fattori di rischio generale e per età; ad aspetti epidemiologici legati alla possibilità di indurre la comparsa di resistenze in seguito ad una

pressione selettiva; ovviamente anche ad aspetti farmacologici per quanto concerne la possibilità di interazioni farmacocinetiche in corso di politerapie e/o i costi di acquisizione dei farmaci.

In ogni caso, però, una volta eseguita la scelta appropriata in termini di spettro, è di fondamentale importanza considerare lo schema posologico più idoneo in rapporto alle caratteristiche PK/PD dell'antibiotico, al sito di infezione ed alle caratteristiche fisiopatologiche del paziente al fine di garantire la migliore efficacia terapeutica nel singolo paziente ed al contempo di contenere lo sviluppo di resistenze batteriche nell'ambiente.

Bibliografia

1. Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones'. J Antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl B: 1-11.
2. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2903-13.
3. White AR, Kaye C, Poupard J, et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother 2004; 53 Suppl 1: i3-20.
4. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. Clin Infect Dis 1997; 25: 1196-204.
5. Stein GE. Safety of newer parenteral antibiotics. Clin Infect Dis 2005; 41 Suppl 5: S293-302.
6. Velissariou IM. The use of fluoroquinolones in children: recent advances. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 853-60.
7. File TM, Jr, Garau J, Blasi F, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. Chest 2004; 125: 1888-1901.
8. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. Clin Infect Dis 2006; 42 Suppl 2: S72-81.
9. Norrby SR, Nord CE, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. Lancet Infect Dis 2005; 5: 115-119.
10. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? Clin Infect Dis 2006; 42: 1764-1771.
11. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
12. MacKenzie FM, Gould IM. The post-antibiotic effect. J Antimicrob Chemother 1993; 32: 519-537.
13. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998; 279: 125-129.
14. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, et al. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 669-683.

- 15.** Olsen KM, Rudis MI, Rebeck JA, et al. *Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity.* Crit Care Med 2004; 32: 1678-1682.
- 16.** Pea F, Viale P, Furlanut M. *Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability.* Clin Pharmacokinet 2005; 44: 1009-1034.
- 17.** Rodvold KA, Gotfried MH, Danziger LH, et al. *Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1399-402.
- 18.** Hoban DJ, Zhanel G. *Clinical implications of macrolide resistance in community-acquired respiratory tract infections.* Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 973-980.
- 19.** Hoffman HL, Klepser ME, Ernst EJ, et al. *Influence of macrolide susceptibility on efficacies of clarithromycin and azithromycin against Streptococcus pneumoniae in a murine lung infection model.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 739-746.
- 20.** Gladtko E. *The importance of pharmacokinetics for paediatrics.* Eur J Pediatr 1979; 131: 85-91
- 21.** Strolin Benedetti M, Baltes EL. *Drug metabolism and disposition in children.* Fundam Clin Pharmacol 2003; 17: 281-299.
- 22.** Alcorn J, McNamara PJ. *Pharmacokinetics in the newborn.* Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 667-686.

Gruppo di Studio della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): Susanna Esposito¹, Gianluigi Marseglia², Andrea Novelli³, Maurizio de Martino⁴, Giuseppe Di Mauro⁵, Clara Gabiano⁶, Luisa Galli⁴, Giuseppe Nicoletti⁷, Desiderio Passali⁸, Agostino Serra⁹, Alberto Vierucci⁴, Nicola Principi¹

¹ Istituto di Pediatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano; ² Clinica Pediatrica, Università di Pavia, IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia; ³ Dipartimento di Farmacologia, Università di Firenze; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze; ⁵ Pediatria di Famiglia, Caserta; ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Torino; ⁷ Istituto di Microbiologia, Università di Catania; ⁸ Clinica Otorinolaringoiatria, Università di Siena; ⁹ Clinica Otorinolaringoiatria, Università di Catania

La rinosinusite in età pediatrica

Rhinosinusitis in childhood

Parole chiave: rinosinusite, infezioni delle vie respiratorie, sindrome rinobronchiale, terapia antibiotica

Key words: rhinosinusitis, airways infection, rhino-bronchial syndrome, antibiotic therapy

Riassunto. La patologia rinosinusale presenta, in pediatria, la stessa frequenza che presenta nell'adulto e un adeguato approccio diagnostico e terapeutico è essenziale per evitare problemi quali il complicarsi della patologia, la sua cronicizzazione o il suo recidivare. Sul piano eziologico la rinosinusite nasce pressoché costantemente come forma virale e tale può rimanere. Nella massima parte dei casi, tuttavia, la riduzione di calibro o la chiusura dei meati isola i seni coinvolti e permette lo sviluppo della flora batterica che normalmente colonizza il rinofaringe. Da virale, la forma diviene, quindi, batterica e i germi coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Haemophilus influenzae* (Hib), *Moraxella catarrhalis* (Mc) e, più raramente, *Streptococcus pyogenes*. Non esistono sintomi patognomonici di rinosinusite. Il quadro clinico è, infatti, eterogeneo e comprende una serie di segni e sintomi quali rinorrea anteriore e posteriore, ostruzione nasale, febbre, alitosi, cefalea, dolore al volto, dolore orbitale, edema più o meno marcato a livello della regione periorbitale, tosse. La diagnosi è essenzialmente clinica; non servono altri esami, se non per la valutazione dei casi associati a complicanze, perché nessuno di quelli di facile esecuzione è sufficientemente specifico e sensibile. La terapia è solitamente soltanto medica e si fonda sull'uso di antibiotici la cui scelta sarà guidata sia dal tipo di patogeni probabilmente in causa, sia dal fatto che la sintomatologia sia acuta, subacuta o cronica, sia dalla sua gravità. Assai poco utili risultano essere le terapie adiuvanti, con l'eccezione dell'irrigazione nasale con soluzione fisiologica che permette di migliorare la clearance muco-ciliare.

Accettato per la pubblicazione l'8 gennaio 2007.

Corrispondenza: Prof.ssa Susanna Esposito, Istituto di Pediatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Via Commenda 9, 20122 Milano; e-mail: susanna.esposito@unimi.it

Introduzione

Per lungo tempo i pediatri hanno ritenuto che la rinosinusite fosse una patologia di limitata frequenza nei primi anni di vita e che di essa ci si dovesse occupare soltanto nei rari casi nei quali la sintomatologia clinica fosse così significativa da mettere addirittura in discussione la sopravvivenza del paziente (1-3). In altre parole, il pediatra si era convinto che la rinosinusite fosse l'equivalente della cellulite orbitaria, dell'etmoidite acuta o delle complicanze intracraniche che da queste potevano derivare. Tutto ciò era la conseguenza di una serie di errori conoscitivi che per molti anni avevano trovato posto nella mente dei pediatri quali il convincimento che

i seni paranasali si sviluppavano solo molto tardivamente e che, per la ristrettezza della comunicazione tra naso e cavità paranasali, queste fossero almeno parzialmente protette dalle infezioni che coinvolgevano le prime vie aeree. In questi anni, tuttavia, molte nuove acquisizioni scientifiche hanno permesso di rivoluzionare le nostre conoscenze su questo tema: oggi noi sappiamo che la patologia rinosinusale presenta, in pediatria, la stessa frequenza che presenta nell'adulto e un adeguato approccio diagnostico e terapeutico è essenziale per evitare problemi quali il complicarsi della patologia, la sua cronicizzazione o il suo recidivare (4-9).

Le acquisizioni più recenti in tema di epidemiologia, fisiopatologia ed eziopatogenesi

Va innanzitutto ricordato che oggi è bene chiarito che almeno due dei quattro seni paranasali, le cavità etmoidali e quelle mascellari, sono già presenti alla nascita, sia pure in dimensioni minime (1, 9, 10). Ciò significa che di rinosinusite si può ammalare anche il bambino dei primi mesi o primi anni di vita, come dimostra, d'altra parte, il fatto che le complicanze della etmoidite, vale a dire la cellulite orbitaria e le infezioni secondarie intracraniche, si realizzano frequentemente proprio nel soggetto più piccolo. Una seconda serie di nozioni ben definite sono quelle che riguardano la fisiopatologia dei seni paranasali, dei quali sono perfettamente note sia la stretta connessione con le cavità nasali, sia le modificazioni funzionali che intervengono in presenza di una infezione delle vie aeree superiori (11). Soprattutto importanti sono le alterazioni indotte nelle strutture di passaggio tra naso e seni (complesso ostio-meatale e recesso sfeno-etmoidale), con il risultato che le cavità paranasali vengono frequentemente coinvolte nel processo flogistico nasale anche se questo è, di per sé, relativamente banale. Ciò spiega perché non si parli più

di sinusite ma sempre e solo di rinosinusite. Inoltre, è stato definitivamente quantificato che la rinosinusite ha un rilevante peso epidemiologico in pediatria. Se si considera, infatti, che i bambini dei primi anni di vita incorrono ogni anno in almeno 6-8 episodi di infezione delle vie aeree superiori e che, di queste, dal 5% al 10%, può complicarsi con un interessamento dei seni paranasali, si comprende come ogni anno, la gran parte dei bambini va incontro ad almeno un episodio di rinosinusite (9). Ovviamente, ciò vale per i soggetti altrimenti sani perché frequenze molto più elevate si registrano in coloro che sono portatori di fattori di rischio per i quali la possibilità di forme ricorrenti o croniche diviene di estremo rilievo (Tabella 1).

Sul piano eziologico la rinosinusite nasce pressoché costantemente come forma virale e tale può rimanere. Nella massima parte dei casi, tuttavia, la riduzione di calibro o la chiusura dei meati isola i seni coinvolti e permette lo sviluppo della flora batterica che normalmente colonizza il rinofaringe (12-14). Da virale, la forma diviene batterica e i germi coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Haemophilus influenzae* (Hib), *Moraxella catarrhalis* (Mc) e, più raramente, *Streptococcus pyogenes* (12,13). Nei casi cronici, oltre a questi stessi germi, non è raro trovare *Staphylococcus aureus* e, per la prolungata separazione delle cavità paranasali da quelle nasali e il conseguente riassorbimento dell'aria, anaerobi (14).

Tabella 1 Fattori che predispongono all'ostruzione degli osti dei seni paranasali.

Edema della mucosa

Patologie sistemiche

- Infezioni virali recidivanti delle vie aeree superiori
- Flogosi allergica
- Fibrosi cistica
- Immunodeficienze
- Discinesia ciliare

Fattori locali

- Trauma facciale
- Nuoto, tuffi
- Farmaci

Ostruzione meccanica

- Atresia coanale
- Deviazione del setto nasale
- Altre anomalie anatomiche "minori"
- Polipi nasali
- Corpo estraneo
- Neoplasie
- Bulle etmoidali

La clinica della rinosinusite del bambino

Non esistono sintomi patognomonici di rinosinusite. Il quadro clinico è, infatti, eterogeneo e comprende una serie di segni e sintomi quali rinorrea anteriore e posteriore, ostruzione nasale, febbre, alitosi, cefalea, dolore al volto, dolore orbitale, edema più o meno marcato a livello della regione periorbitale, tosse (4-9). Questo corteo sintomatologico varia nell'espressività clinica a seconda dell'età del soggetto, della durata dei sintomi stessi e soprattutto della gravità del quadro.

Per quanto attiene alla durata, si distinguono tre forme di rinosinusite batterica. Le forme *acute* sono quelle che durano meno di 30 giorni, le forme *subacute* quelle i cui sintomi persistono più di 30 giorni e meno di 3 mesi e le forme *croniche* quelle caratterizzate da una sintomatologia di durata superiore a 3 mesi (4-9). In pediatria, le forme

subacute e croniche sono decisamente meno frequenti che nell'adulto. Al contrario, rivestono estrema importanza quantitativa le forme acute.

La *rinosinusite acuta batterica* segue pressoché costantemente un episodio di rinosinusite acuta virale (raffreddore comune) e si può presentare con sintomi relativamente poco espressi ma tendenzialmente persistenti (90% dei casi) oppure con un quadro estremamente importante sia per acuzie che per gravità (4-9). Nelle *forme acute lievi* la sintomatologia tende a rappresentare la continuazione del classico quadro della rinosinusite acuta virale al di là dei 7-10 giorni entro i quali normalmente la sintomatologia del banale raffreddore si risolve completamente o, almeno, si riduce in modo significativo. Il mancato miglioramento sintomatologico, indipendentemente dal tipo di rinorrea presente (sieromucosa, mista o francamente purulenta), deve suggerire l'ipotesi che l'iniziale flogosi virale si sia complicata con una sovrapposizione batterica. Quasi costante è la presenza di tosse, sia diurna che notturna, anche se quest'ultima appare, spesso, più importante. La febbre, se presente, è modesta, mentre, raramente, viene riferita dolorabilità spontanea del viso e cefalea. Talora, infine, è presente alitosi. In ogni caso, il bambino non sembra risentire particolarmente della malattia che, come già ricordato, è significativa più per la durata che per la gravità. Nelle *forme acute*

gravi, invece, il bambino appare subito gravemente compromesso, presenta febbre elevata, quasi sempre superiore a 39°C, rinorrea purulenta, dolore spontaneo a livello oculare e, non raramente, edema periorbitario significativo; quest'ultimo è molto più evidente e presente nel bambino piccolo come espressione di interessamento dell'etmoide. In questi casi la diagnosi è assai più facile, sia perché la gravità del quadro è evidente, sia perché il carattere purulento delle secrezioni è costante e compare precocemente (10). Sono queste le forme a maggior rischio di complicanze, specie se già all'esordio è presente edema periorbitario (Tabella 2) (15). Tra queste, le complicanze più gravi, sono tutte quelle intracraniche e le forme orbitarie posteriori rispetto al setto perché implicano possibili compressioni vasali e del nervo ottico con rischio di cecità.

Le *forme subacute* hanno le stesse caratteristiche delle forme acute persistenti, con la sola differenza che i sintomi, in particolare la rinorrea, la tosse e l'ostruzione nasale tendono a persistere (4-9).

Anche le *forme croniche* non hanno sostanziali diversità cliniche dalle forme acute persistenti e il quadro della congestione nasale con disturbi respiratori notturni è quello che domina la sintomatologia (4-9). Talora possono esservi riacutizzazioni ma ciò che deve essere tenuto presente in questi casi è che, in pediatria, una forma cronica o ampiamente ricorrente sottende sempre l'esistenza di una patologia di fondo che è necessario eliminare se si vuole guarire la rinosinusite.

Va, inoltre, ricordato il problema della sindrome rinobronchiale e la necessità, quindi, di escludere e, se presente, di trattare adeguatamente la rinosinusite cronica in presenza di manifestazioni di iperreattività bronchiale che non trovino precisa giustificazione (16).

Diagnostica

La diagnosi di rinosinusite acuta lieve è essenzialmente clinica e si deve basare sui già citati dati anamnestici e clinici (9, 10). Non servono altri esami perché nessuno di quelli di facile esecuzione è sufficientemente specifico e sensibile. Ciò vale anche per la radiografia standard del cranio, un tempo ritenuta indispensabile e attualmente dimostratasi non associata a informazioni diagnostiche sempre attendibili (4-9). Diverso è, invece, il problema diagnostico nelle forme gravi, specie se

Tabella 2 Complicanze della rinosinusite acuta batterica.

Interessamento dell'orbita
Edema orbitario
Cellulite pre-settale
Cellulite post-settale
Ascesso sottoperiostale
Ascesso orbitario
Trombosi del seno cavernoso
Interessamento intracranico
Empiema epidurale
Empiema subdurale
Meningite
Encefalite
Ascesso cerebrale
Infarto cerebrale
Interessamento sottogaleale
Osteomielite

esiste edema periorbitario. In questo caso, oltre al controllo rinofibroscopico che può favorire l'identificazione eziologica tramite la coltura del pus prelevato dal meato, può essere essenziale ricorrere all'esecuzione di tomografia computerizzata (TC) e/o di risonanza magnetica (RM), perché è tassativo definire l'esatta sede della patologia, il possibile interessamento dell'orbita postsettale o la presenza di localizzazioni endocraniche (4-10). Ciò in quanto la terapia medica può non essere sufficiente e il ricorso all'intervento chirurgico obbligatorio per salvare il paziente o evitargli reliquati inaccettabili.

Terapia

La terapia della rinosinusite deve avere un duplice obiettivo: la risoluzione delle forme acute con miglioramento clinico e sterilizzazione delle secrezioni, al fine di prevenire pericolose complicanze sia oculari che endocraniche, e la correzione delle condizioni predisponenti o causali responsabili delle recidive e cronicizzazioni (4-9). Sia nelle forme acute che in situazioni di riacutizzazione di forme croniche gli antibiotici risultano, quindi, i farmaci di elezione. Il paziente può poi giovare di una terapia adiuvante che può agire sul drenaggio dell'essudato attraverso gli osti stenotici. La risoluzione del processo flogistico è, però, correlata strettamente alla efficacia del trattamento antibiotico anche in funzione delle caratteristiche di chemioresistenza dei patogeni in causa (9).

I casi acuti lievi andranno trattati con un farmaco per via orale scelto tra i beta-lattamici che sono in grado di affrontare, almeno a grandi linee, il problema della produzione di beta-lattamasi da parte di *Hi* e di *Mc* e quello della resistenza a penicillina e macrolidi di *Sp* (9). È opportuno in questa sede sottolineare che in generale gli antibiotici considerati di prima scelta non dovrebbero determinare percentuali di resistenza nei patogeni responsabili di infezione e compresi nello spettro di azione superiori al 10%. Sulla base di queste premesse, diventa quindi particolarmente importante poter conoscere le caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche degli antibiotici orali che possono costituire oggi i farmaci di scelta nel trattamento delle infezioni delle vie aeree superiori in pediatria, cioè le beta-lattamine (aminopenicilline da sole od associate ad inibitori beta-lattamasi, cefalosporine di 2^a o 3^a generazione), i macrolidi e gli azalidi.

Possiamo ricordare che le aminopenicilline, fino a poco tempo fa antibiotici di elezione, nei bambini che frequentano la comunità o trattati con antibiotici nel mese precedente non sono attualmente considerate adeguate per motivi di chemioresistenza e che nell'ambito delle cefalosporine sono preferibili le molecole di seconda generazione per la loro spiccata attività nei confronti delle specie Gram-positive (9). D'altra parte, anche per i macrolidi il fattore della chemioresistenza può rappresentarne una limitazione all'uso (9).

Il dosaggio degli antibiotici orali impiegabili nelle infezioni pediatriche delle alte vie respiratorie, consigliato nella scheda tecnica di ogni singola molecola, è riportato in *tabella 3*. In particolare, per le beta-lattamine orali, anche in funzione della gravità dell'episodio infettivo e/o dell'eziologia, sono spesso raccomandati i dosaggi più elevati. Inoltre, per i derivati cefemici cefixima e ceftibuten, a nostro avviso, in base alle motivazioni dinamicocinetiche, sarebbe preferibile suddividere la dose giornaliera in due somministrazioni ogni 12 ore. Nei casi normali viene consigliato un trattamento di 10-14 giorni (forme acute lievi) o 14-21 giorni (forme acute gravi o forme subacute) (4-9). Come per altre infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica, la durata della terapia antibiotica è

Tabella 3 Dosaggi degli antibiotici spesso impiegati per via orale nella rinosinusite acuta batterica (sulla base dei dati riportati nella scheda tecnica).

Antibiotico	Posologia standard
Amoxicillina	50-90 mg/kg/die in 2 o 3 somministrazioni
Amoxicillina-a. clavulanico	50-90 mg/kg/die in 2 o 3 somministrazioni
Cefaclor	20-40 mg/kg/die in 2 o 3 somministrazioni
Cefprozil	20-30 mg/kg/die in 2 somministrazioni
Cefuroxima-axetil	20-30 mg/kg/die in 2 somministrazioni
Cefixima	8 mg/kg/die in unica somministrazione
Ceftibuten	9 mg/kg/die in unica somministrazione
Azitromicina	10 mg/kg/die in unica somministrazione per 3 gg
Claritromicina	15 mg/kg/die in 2 somministrazioni

molto controversa. Attualmente (con esclusione dell'azitromicina impiegata per un periodo di soli 3 giorni) non vi sono dati sufficientemente dimostrativi dell'efficacia di cicli di terapia abbreviati.

In caso di fallimento terapeutico potrebbe essere necessaria la puntura dei seni per l'aspirazione di materiale da sottoporre ad esame microbiologico e antibiogramma e per poter eseguire il lavaggio dei seni, reimpostando di conseguenza il trattamento anche in base alle indicazioni ottenute con l'antibiogramma.

In termini di tollerabilità possiamo ricordare che le beta-lattamine, soprattutto penicilline protette e cefalosporine orali, intrinsecamente resistenti alle beta-lattamasi prodotte dalle specie in causa, possono essere considerate farmaci sicuri. In particolare, alcune cefalosporine come ad esempio cefaclor e cefuroxima-axetil sembrano comportare una minore alterazione della flora microbica intestinale con ridotta incidenza di effetti gastroenterici (16-18).

È stato anche proposto l'utilizzo di farmaci adiuvanti per ridurre l'edema e favorire il drenaggio dei seni, ma l'efficacia di tali trattamenti non è stata ancora definitivamente dimostrata (9). Infatti, il trattamento della rinosinusite acuta si basa come abbiamo già detto, sull'impiego di un'adeguata terapia antibiotica, quando esista la dimostrazione od il fondato sospetto clinico di un'infezione batterica. In questi casi, se l'antibiotico è efficace nei primi 3-4 giorni di trattamento è difficile poter ottenere una risoluzione ancora più marcata o precoce con l'uso di decongestionanti o steroidi topici.

In generale, per quanto riguarda le terapie adiuvanti, non essendoci studi clinici controllati che dimostrino l'efficacia di antistaminici, decongestionanti e antinfiammatori nel paziente pediatrico, è oggi considerato inutile e ingiustificato il loro impiego nel bambino (4-9). Gli steroidi topici hanno una potenziale azione antinfiammatoria con relativamente pochi effetti collaterali e, quindi, risultano utili quando la rinosinusite abbia una patogenesi allergica (4-9). Gli steroidi somministrati per via sistemica, invece, possono avere un ruolo nella rinosinusite cronica (4-9). Dati molto positivi si hanno in tutti i pazienti con l'irrigazione nasale con soluzione fisiologica, che ha lo scopo di migliorare la clearance muco-ciliare: la soluzione fisiologica ha un'azione meccanica di rimozione delle secrezioni nasali, una spiccata azione mucolitica e un'intrinseca capacità di decongestionare le mucose (4-9). Un'alternativa ottimale per i bambini più grandi è

rappresentata dalla doccia nasale micronizzata che, rispetto al classico lavaggio con siringa, permette non solo di fluidificare le secrezioni, ma anche di drenarle e raccoglierle in un'apposita camera dell'ampolla (9). Giova ricordare che l'utilizzo dell'aerosolterapia non trova alcuno spazio nel trattamento della rinosinusite in quanto le modalità di erogazione dell'aerosol contribuiscono a "seccare" la mucosa nasale, peggiorando addirittura la situazione di ostruzione (9). Devono, inoltre, essere del tutto evitati gli antibiotici somministrati per questa via, che non raggiungono le cavità sinusali e possono solo contribuire a selezionare ceppi batterici resistenti (9).

A, B, C per la pratica ambulatoriale

Il pediatra deve sapere quando sospettare e come diagnosticare la rinosinusite e, ricordandone le possibili complicanze, intervenire opportunamente per evitarle. L'aspetto più rilevante riguarda le forme acute lievi e quelle subacute la cui diagnosi per la scarsità e l'aspecificità della sintomatologia può essere spesso sottovalutata. Questo, se ha relativa importanza nel singolo caso considerata la relativa benignità della massima parte delle forme lievi, ha tuttavia notevole rilievo epidemiologico perché la patologia rinosinusale infettiva acuta lieve costituisce il 90% di tutte le rinosinusiti ed ha, in assoluto, notevole frequenza. Quindi, nella pratica ambulatoriale, di fronte ad un bambino con raffreddore comune, la diagnosi di rinosinusite acuta batterica può essere sospettata in presenza di una delle seguenti evenienze (4-9) (Tabella 4):

1. presenza di sintomi di rinfaringite lievi ma persistenti per più di 10 giorni;
2. presenza di un quadro particolarmente grave, con febbre superiore a 39°C e notevole compromissione delle condizioni generali.

Nel primo caso (*rinosinusite acuta lieve*) l'ulteriore accertamento diagnostico non richiede altro che l'esecuzione della visita medica, senza né esami di laboratorio né diagnostica per immagini. Nessuno di questi bambini richiede il ricovero ospedaliero.

Nel secondo caso (*rinosinusite acuta grave*), invece, la situazione merita notevole attenzione perché il rischio di complicanze è elevato. Ciò significa che il paziente non solo deve essere ricoverato e sottoposto a terapia adeguata ma che potrebbero essere necessari adeguati esami strumentali. A questo proposito va, tuttavia, sottolineato che la radiografia

Tabella 4 Sintomi di esordio della rinosinusite acuta.**Forme lievi**

- Rinorrea mucosa o purulenta persistente per più di 10 giorni
- Tosse diurna
- Febbre assente o febbricola
- Alitosi
- Edema orbitario (eccezionale)

Forma grave

- Febbre elevata (>39° C)
- Compromissione dello stato generale
- Rinorrea purulenta
- Tosse diurna e notturna
- Edema orbitario
- Cefalea
- Alitosi

standard del cranio non ha alcuna indicazione perché non offre alcun vantaggio rispetto alla visita medica né può essere di aiuto a definire l'esistenza di complicanze (4-10). Solo la TC e/o la RM offrono informazioni utili (4-10). Esse debbono essere eseguite nei casi acuti nei quali le complicanze siano dubbie o fortemente probabili, quando la sintomatologia persiste senza alcuna variazione malgrado la terapia o nelle forme croniche per escludere o confermare la necessità di un intervento chirurgico.

Le *forme acute lievi* richiedono terapia antibiotica per via orale, per 10-14 giorni, con farmaci attivi su *Sp*, *Hi* e *Mc*, vale a dire sui tre patogeni più spesso in causa nella determinazione di questa patologia (4-9, 16-18).

Le *forme acute gravi* devono essere trattate per via endovenosa per 14-21 giorni, scegliendo farmaci e dosaggi che coprano gli stessi batteri tenendo conto delle loro possibili resistenze antimicrobiche (4-9, 16-18).

Le *complicanze* richiedono un approccio diverso a seconda del tipo. Le forme orbitarie presettali vanno trattate come le acute gravi, quelle postsettali possono richiedere anche un intervento chirurgico evacuativo (19-21). Le forme intracraniche vengono gestite con la terapia antibiotica specifica per ciascuna di esse (4-9, 16-18).

La *rinosinusite subacuta* viene trattata come l'acuta lieve (4-9, 16-18).

La *figura 1* riassume l'approccio di base al bambino con rinosinusite acuta o subacuta.

Nella *rinosinusite cronica* è indispensabile escludere la presenza di malattie di base che, se presenti, obbligano ad eseguire una terapia specifica senza la quale anche la sinusite non avrebbe significativi e persistenti miglioramenti (4-9). Per quanto poi riguarda la scelta dell'antibiotico, sarà importante privilegiare i composti che hanno attività su anaerobi e *Staphylococcus aureus* (16-18). Tradizionalmente la durata del trattamento è codificata in 14 giorni. Per i pazienti che migliorano lentamente, una raccomandazione ragionevole è prolungare il trattamento finché non scompaiono i sintomi e poi per ulteriori 7 giorni.

Il miglioramento clinico è rapido in quasi tutti i bambini trattati con terapia antibiotica adeguata. I pazienti febbrili alla visita iniziale diventeranno apiretici e si verificherà una notevole riduzione della secrezione nasale e della tosse solitamente entro 48 ore (4-9). Se il paziente non migliora o peggiora in 48-72 ore, è opportuna un'attenta rivalutazione clinica (4-9). Se la diagnosi è immodificata, dovrebbe essere presa in considerazione l'aspirazione dei seni per una precisa valutazione dell'eziologia batterica.

Alcuni bambini presentano episodi recidivanti (>3 in 6 mesi o >4 in 12 mesi) di rinosinusite, in assenza di sintomi tra un episodio e l'altro (1, 3, 9). La causa più frequente di rinosinusite ricorrente è rappresentata dalle infezioni virali recidivanti delle vie aeree superiori, spesso conseguenza della frequenza di asili nido o scuole materne o della presenza di un fratello più grande di età scolare nell'ambiente domestico (1, 3, 9). Tra le altre condizioni predisponenti, le più comuni sono la flogosi allergica, la fibrosi cistica, le immunodeficienze (immunoglobuline insufficienti o non funzionali), la discinesia ciliare o problemi anatomici (1, 3, 9). La valutazione di bambini con rinosinusite ricorrente dovrebbe, quindi, includere:

- un approfondimento allergologico;
- indagini radiologiche ed endoscopiche del naso e dei seni paranasali;
- uno studio radiologico e funzionale del polmone (è importante ricordare la possibile coesistenza di una patologia infettiva delle alte vie aeree e di una flogosi recidivante a carattere broncostruttivo, che configura la cosiddetta sindrome rinobronchiale);
- il dosaggio delle immunoglobuline e delle sottoclassi delle immunoglobuline G;
- in ultimo, una biopsia della mucosa nasale per valutare funzionalità e struttura delle ciglia.

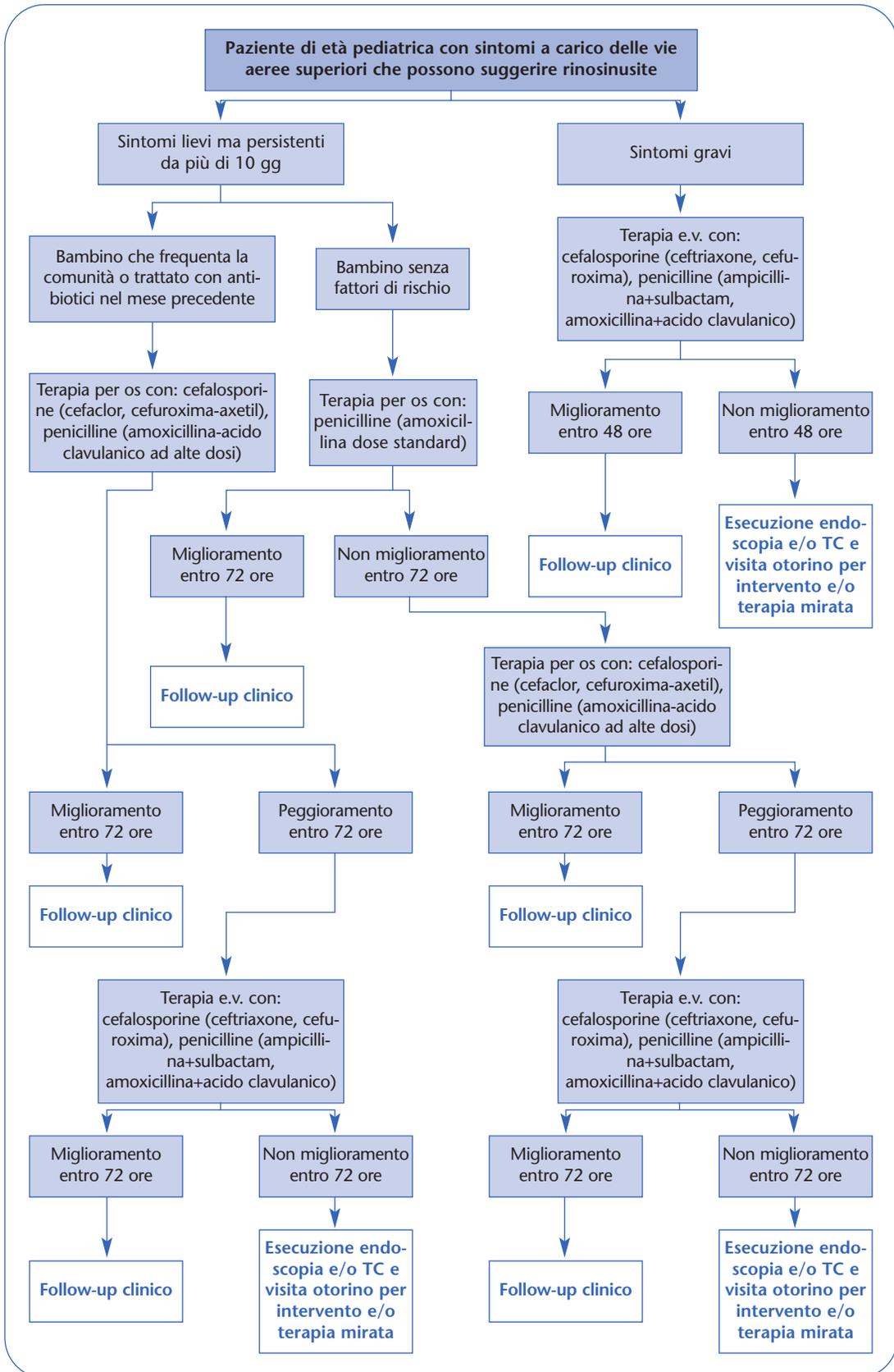


Figura 1 Approccio di base al bambino con rinosinusite acuta o subacuta.

Bibliografia

1. Principi N, Passali D. *Fisiopatologia rinosinusale nel bambino*. Pavia: Edizioni Medico Scientifiche 1998.
2. Jones NS. *Acute and chronic sinusitis in children*. *Curr Opin Pulmon Med* 2000; 6: 221-225.
3. Principi N, Esposito S. *La rinosinusite in età pediatrica*. *Area pediatrica* 2002; 2: 5-17.
4. American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: management of sinusitis*. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
5. Blomgren K, Alho OP, Ertama L, et al. *Acute sinusitis: Finnish clinical practice guidelines*. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 245-250.
6. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. *Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (Suppl. 6): 155-212.
7. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. *The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (Suppl. 6): S13-47.
8. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. *Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials*. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (Suppl. 5): 17-61.
9. Esposito S, Marseglia GL, Novelli A, et al. *La rinosinusite in età pediatrica*. Consensus Conference. Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, Firenze, 1 aprile 2006, *Giornale Italiano di Infettivologia Pediatrica* 2006; Suppl 1: 3-29.
10. Mora R, Mora F. *Diagnostica clinica, di laboratorio e radiologica*. In: Passali D. "Le rinosinusiti. Disease Management". Pisa: Pacini Editore 2002; 69-72.
11. Zacharisen M, Casper R. *Pediatric sinusitis*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 313-332.
12. Brook I. *Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3479-3480.
13. Ilki A, Ulger N, Inanli O, et al. *Microbiology of sinusitis and the predictive value of throat culture for the aetiology of sinusitis*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 407-410.
14. Slavin RG. *Sinusitis: viral, bacterial or fungal and what is the role of staph?* *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 447-450.
15. Oxford LE, McClay J. *Complications of acute sinusitis in children*. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005; 133: 32-37.
16. Bamberger DM. *Antimicrobial treatment of sinusitis*. *Semin Respir Infect* 1991; 6: 77-84.
17. De Bock GH, Dekker FW, Stolk J, et al. *Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: A meta-analysis*. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 881-890.
18. Mandell GL, Petri WA. *Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins and other beta-lactam antibiotics*. In: Goodman & Gilman's. "The pharmacological basis of therapeutics". Ninth Ed. New York: McGraw-Hill 1996; pp. 1073-1101.
19. Forsgren K, Fukami M, Penttila M. *Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 350-357.
20. Anald VK, Osguthorpe JD, Rice D. *Surgical management of adult rhinosinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: S50-S52.
21. Lieser JD, Derkay CS. *Pediatric sinusitis: when do we operate?* *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 60-66.

Maria Edelvais Licheri, Paola Papoff, Mario Roggini, Michele Mancuso, Elena Caresta, Daniela Pepino, Roberto Cicchetti, Monica Manganaro, Corrado Moretti

Terapia Intensiva - DEA pediatrico, Dipartimento di Pediatria - Università di Roma "La Sapienza"

Le polmoniti neonatali

Neonatal pneumonia

Parole chiave: agente etiologico, diagnosi, neonato, polmonite, trattamento

Key words: pathogens, diagnosis, neonate, pneumonia, treatment

Riassunto. La polmonite è tra le infezioni più frequenti in epoca neonatale. Può essere contratta in utero, o per via ematogena o per via ascendente attraverso l'infezione delle membrane, oppure può essere acquisita dopo la nascita. I microrganismi responsabili sono diversi a seconda dell'epoca di insorgenza e del tipo di neonato affetto. In particolare i batteri Gram-positivi (streptococco di gruppo B, *Listeria*) colpiscono prevalentemente il neonato a termine, i micoplasmi il neonato pretermine, mentre i Gram-negativi (enterobatteri) e i funghi i neonati ricoverati da tempo in terapia intensiva. Nel caso di polmoniti insorte nei neonati dopo la dimissione troviamo soprattutto i virus respiratori o gli stafilococchi, o la *Chlamydia trachomatis*, che pur essendo contratta alla nascita, si manifesta più tardivamente. Il quadro clinico può essere quello del distress respiratorio o della sepsi. La diagnosi si effettua sulla base del quadro radiografico associato ad una buona anamnesi e viene confermato dal laboratorio. Il trattamento è specifico.

Accettato per la pubblicazione l'8 gennaio 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Paola Papoff, Terapia Intensiva - DEA pediatrico, Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza", Viale R. Elena 324, 00161 Roma; e-mail: p.papoff@libero.it

Introduzione

La polmonite è tuttora una delle principali cause di morbosità e mortalità nel neonato, soprattutto se prematuro. L'incidenza di polmonite è stimata intorno a 1-2 per 1000 nati vivi. È molto più frequente nei nati pretermine rispetto ai nati a termine (10% pretermine, 1% a termine).

Negli Stati Uniti circa il 15-20% delle infezioni nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale è rappresentato da polmoniti e, nonostante l'ampia diffusione della profilassi antibiotica materna, il 6% di queste è causato ancora oggi dallo streptococco beta-emolitico di gruppo B (GBS).

La polmonite può essere contratta in utero, durante il passaggio nel canale del parto o essere acquisita dopo la nascita.

La polmonite neonatale è di solito di origine batterica. I batteri più frequentemente coinvolti sono il GBS, i bacilli Gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Pseudomonas spp.*), la *Listeria* e varie specie di stafilococco. Cause più rare di polmonite comprendono i bacilli anaerobi e la

Chlamydia trachomatis, la *Candida albicans*, il *Cytomegalovirus* (CMV) e lo *Pneumocystis carinii*.

Etiopatogenesi

In base alle modalità di contagio le polmoniti neonatali possono essere classificate in:

- polmonite intrauterina, riscontrata per lo più al tavolo autoptico nelle morti intrauterine e nei neonati deceduti nelle prime 24 ore dal parto. Si contrae o per via ematogena transplacentare o per aspirazione di liquido amniotico infetto. La polmonite in questo caso è solo una componente nell'ambito di una malattia generalizzata;
- polmonite acquisita nel periodo perinatale: è generalmente causata dai microrganismi che colonizzano il canale del parto. Si contrae poco prima o al momento della nascita per aspirazione di liquido amniotico o secrezioni vaginali infette. Più rara è la trasmissione per via ematogena. I principali fattori di rischio sono rappresentati dalla prematurità, dalla

rottura prematura e/o prolungata delle membrane e dal travaglio protratto. Si può manifestare già alla nascita o più frequentemente nelle prime ore o giorni di vita;

- polmonite acquisita nel periodo postnatale: si verifica dopo la nascita, nel corso del primo mese di vita, per infezioni sia nosocomiali sia comunitarie. Nel periodo postnatale il latte materno infetto può essere fonte di contagio per il neonato sia per quanto riguarda la trasmissione di virus sia di batteri (questi possono essere presenti nel latte anche in assenza di una mastite clinicamente evidente).

Quadri clinici

Polmoniti contratte per via transplacentare

La polmonite contratta per via transplacentare è più frequentemente causata da virus, come il CMV (1), l'*Herpes simplex* (2), il virus della varicella (2), l'adenovirus (3), gli *Enterovirus* e il virus della parotite (1). L'infezione fetale può risultare come conseguenza di una prima infezione o di una riattivazione di un'infezione pregressa (ad es. HSV, CMV). Il periodo del contagio materno è critico per la sintomatologia. Per esempio la varicella congenita si manifesta in forma grave solo se la madre sviluppa la malattia 5 giorni prima del parto o 2 giorni dopo, poiché non ha ancora prodotto sufficienti anticorpi da proteggere il feto. La polmonite da varicella si presenta solitamente con un quadro di tipo interstiziale. Come la polmonite da varicella, la polmonite da *Herpes simplex*, oltre che per via transplacentare, può essere acquisita anche al momento del parto per aspirazione di secrezioni infette. Si osserva più frequentemente nel caso di infezione primaria (contratta in vicinanza del parto) per la maggiore carica virale e per il minor titolo di anticorpi materni.

Tra i batteri responsabili di polmoniti transplacentari ricordiamo la *Listeria monocytogenes* (4), il *Mycobacterium tuberculosis* (5) e il *Treponema pallidum* (2).

La tubercolosi congenita può insorgere nei figli di madri con infezione primaria. I sintomi si presentano solitamente a 2-4 settimane di vita con *distress* respiratorio, crisi di apnea, epatosplenomegalia, difficoltà di alimentazione. A differenza dell'adulto l'esame radiografico della tubercolosi congenita non è specifico. Il passaggio del *Treponema pallidum* si ha tipicamente dopo la 20ª settimana di gestazione

nelle donne con infezione primaria o secondaria. La diagnosi va sospettata in presenza di altri segni di sifilide congenita. Anche il *Toxoplasma* può dare una forma di polmonite, sebbene siano prevalenti le lesioni retiniche e cerebrali. Le polmoniti intrauterine possono essere particolarmente gravi ed esitare con la morte del feto oppure si possono manifestare qualche giorno dopo la nascita, spesso con un quadro settico. La diagnosi di queste forme di polmonite si basa prevalentemente sulla ricerca degli anticorpi specifici. Il trattamento varia a seconda del microrganismo responsabile.

Polmonite da *Listeria*

La *Listeria monocytogenes* è un bacillo Gram-positivo presente in alcuni alimenti come le verdure crude non lavate, il latte mal pastorizzato, i formaggi morbidi invecchiati (gorgonzola), la carne cruda o mal cotta e conservata a lungo. Nella madre può causare una malattia simil-influenzale fino a 2 settimane prima del parto. Il contagio avviene di solito per via ematica a seguito di una batteriemia materna, sebbene possa avvenire anche nel periodo perinatale. Il liquido amniotico è tipicamente di colore verdastro. Il quadro clinico è caratterizzato da grave *distress* respiratorio anche se la listeriosi può presentarsi con i segni di una sindrome postassettica o di una sepsi.



Figura 1 Formazioni nodulari sparse su entrambi gli ambiti polmonari, più evidenti alle basi. Accentuazione del disegno vasale.

Radiologicamente la polmonite da *Listeria* si manifesta con infiltrati peribronchiali o diffusi simili alla sindrome d'aspirazione di meconio (Figura 1). La diagnosi è colturale o immunoenzimatica (lavaggio broncoalveolare, sangue). Il trattamento si basa sull'associazione di ampicillina e netilmicina per 10-14 giorni. La *Listeria* non è sensibile alle cefalosporine. La prognosi delle infezioni molto precoci è spesso infausta.

Polmonite contratta nel periodo perinatale

Si manifesta di solito nei primi due giorni di vita, tranne alcuni casi particolari come la polmonite da *Chlamydia trachomatis* che esordisce più tardivamente. Anche la polmonite da *Candida* si manifesta raramente alla nascita. Più frequentemente si osserva nei neonati prematuri a 2-3 settimane di vita nell'ambito di un'infezione disseminata.

Polmonite da *Streptococco beta-emolitico di gruppo B* (GBS)

Il GBS è un cocco Gram-positivo che si riscontra nella flora intestinale e vaginale delle gestanti con una frequenza che varia dal 4 al 40%. Nonostante la frequenza della colonizzazione materna, quella neonatale avviene solo nel 5% dei casi e la malattia si sviluppa solo nello 0,5-2%, con un tasso di mortalità che è ancora piuttosto elevato. I fattori che contribuiscono al passaggio dalla colonizzazione allo sviluppo della malattia sono molteplici: elevata carica batterica, prematurità, rottura prematura e/o prolungata (>18 ore) delle membrane, ridotte difese immunitarie, proprietà specifiche del ceppo batterico e infezione delle vie urinarie nella madre. La trasmissione orizzontale non è insolita ed è responsabile della malattia tardiva da GBS (fino al terzo mese di vita). La polmonite da GBS si può associare a sepsi e meningite. La maggior parte dei neonati che sviluppano la polmonite da GBS presentano *distress* respiratorio alla nascita o entro alcune ore. Il quadro clinico respiratorio è quello della malattia delle membrane ialine aggravata da un quadro settico generalizzato e dai segni di asfissia. Le complicanze polmonari comprendono il versamento pleurico (empiema), l'ipertensione polmonare, favorita dalla ridotta produzione di ossido nitrico da parte dei macrofagi alveolari (6) e dalla liberazione locale di mediatori vasocostrittori (7) e, secondo alcuni autori, dall'ernia diaframmatica tardiva. La diagnosi di polmonite si basa sull'isolamento del batterio dalle secrezioni polmonari, dal

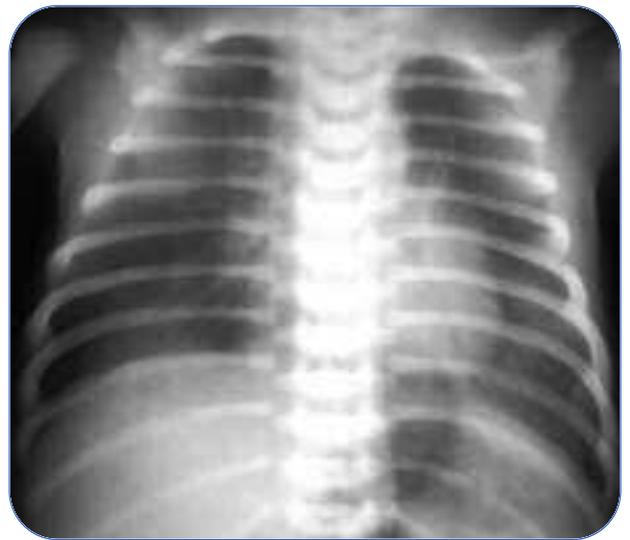


Figura 2 Diffusa granularità con broncogramma aereo ed ipodiazfanie basali.

liquido pleurico o dal sangue. L'esecuzione dei tamponi superficiali che vengono effettuati nelle prime 24 ore nel canale uditivo esterno (più facilmente positivo dei tamponi di naso, faringe, ombelico o retto) e dopo le prime 48 ore nella gola e nel retto, va riservata solo ai casi in cui si ricerchi la semplice colonizzazione mentre non sono utili a documentare l'infezione. Il quadro radiografico è generalmente indistinguibile da quello della malattia delle membrane ialine (Figura 2) anche se in alcuni casi possono essere presenti addensamenti o versamento pleurico. Data l'elevata mortalità di questa patologia, la prevenzione, sebbene non azzeri il rischio di polmonite, dovrebbe essere la principale misura di controllo. Tutte le donne dovrebbero essere sottoposte ad un tampone vaginale alla 35^a-37^a settimana di gravidanza (vedi tabella 1) (8, 9). Nella figura 3 è indicato lo schema di trattamento del neonato la cui madre è stata sottoposta a profilassi antibiotica intrapartum. Il trattamento farmacologico è basato sull'associazione di ampicillina ad alte dosi o cefalosporina e aminoglicoside. Terapie aggiuntive nell'infezione da GBS consistono nella somministrazione di G-CSF (neupogen) nel caso di neutropenia, di ossido nitrico se coesiste ipertensione polmonare (10, 11) e di immunoglobuline.

Polmoniti contratte nel periodo postnatale

Si verificano di solito a seguito di infezioni virali delle prime vie aeree dalle quali il processo infettivo si estende al tratto respiratorio distale, aprendo la

Tabella 1 Prevenzione della trasmissione perinatale dello *Streptococco beta-emolitico di gruppo B* (GBS). Indicazioni alla profilassi antibiotica intraparto in base ai risultati della coltura dei tamponi vaginali e rettali eseguiti nelle gestanti a 35-37 settimane.

La profilassi intrapartum è indicata

- 1) precedente figlio con la malattia invasiva da GBS;
- 2) batteriuria da GBS durante la gravidanza;
- 3) screening positivo (eccetto nei casi di taglio cesareo programmato, in assenza di travaglio o rottura delle membrane);
- 4) stato sconosciuto (colture non eseguite, incomplete, o risultati sconosciuti) e uno dei seguenti:
 - a) parto <37 settimane di gestazione
 - b) rottura delle membrane >18 ore
 - c) temperatura intrapartum >38,0 °C

La profilassi intrapartum non è indicata:

- 1) precedente gravidanza con uno screening culturale positivo per GBS;
- 2) parto cesareo elettivo eseguito in assenza di travaglio o di rottura delle membrane (indipendentemente dallo stato delle colture);
- 3) screening culturale negativo, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio.

strada a superinfezioni batteriche (*Stafilococchi*). Nel neonato prematuro le polmoniti postnatali sono, invece, di origine prevalentemente batterica, trattandosi per lo più di infezioni ospedaliere. Il virus maggiormente in causa sono il virus respiratorio sinciziale (VRS) (55%), gli enterovirus (15%), i rhinovirus (15%), gli adenovirus (10%), i virus parainfluenzali (7,5%) e l'*Herpes simplex* (5%) (12). I sintomi di più frequente riscontro sono: difficoltà di alimentazione, rinorrea, tosse, tachipnea, cianosi, pallore, letargia, temperatura febbrile e crisi di apnea. Maggiormente associate al VRS sono la letargia, la rinorrea, la tosse, le crisi di apnea e la cianosi. Durante le polmoniti da *Enterovirus* riscontriamo invece più frequentemente temperatura febbrile, rash cutaneo e scarsi sintomi respiratori. Le infezioni da *adenovirus* si caratterizzano per la precocità di insorgenza del quadro clinico e per il rapido aggravamento dello stesso. Il VRS è responsabile maggiormente di quadri di bronchiolite piuttosto che di polmonite (12). Colpisce i bambini generalmente durante il periodo invernale al contrario degli *Enterovirus* che si riscontrano maggiormente nel periodo estivo.

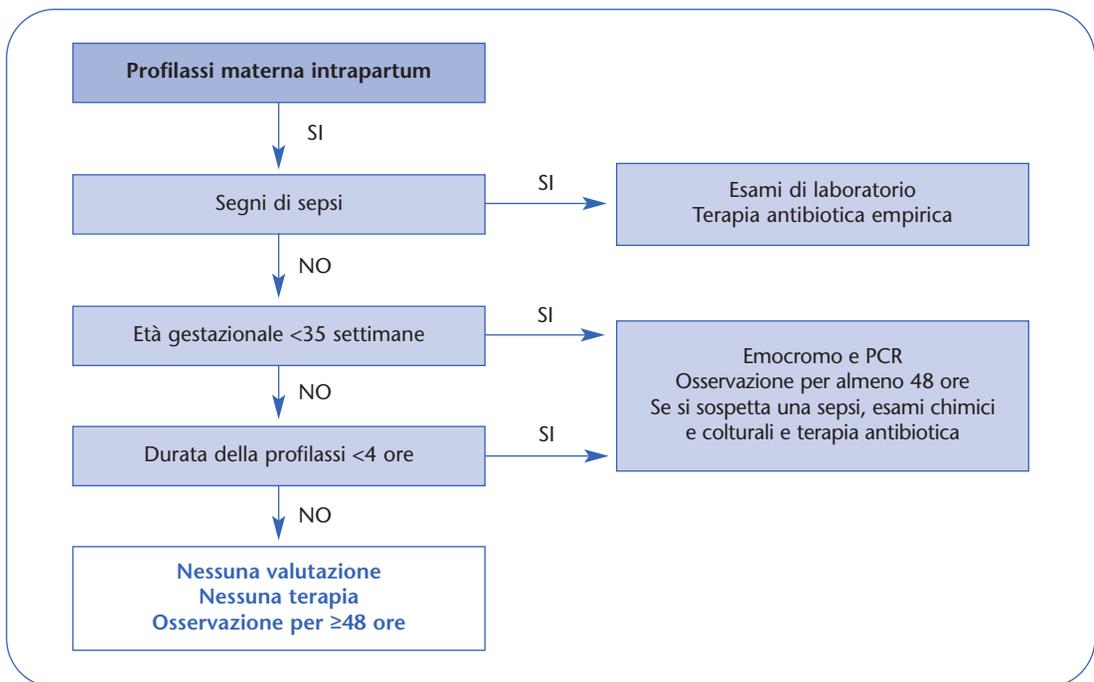


Figura 3 Trattamento dei nati da madre che ha eseguito profilassi intrapartum per la presenza di tamponi positivi allo *Streptococco beta-emolitico di gruppo B*. PCR, polymerase chain reaction.

La diagnostica si avvale di metodi tradizionali quali l'isolamento del germe attraverso colture cellulari, di Kit immunoenzimatici di facile utilizzazione, della polymerase chain reaction (PCR) che permette l'isolamento del genoma virale da vari liquidi organici. Radiologicamente le polmoniti virali postnatale si manifestano con un quadro di polmonite interstiziale con intrappolamento aereo, associato a volte ad atelettasie o addensamenti.

I neonati ex-pretermine presentano un elevato rischio di contrarre l'infezione da VRS nelle sue forme più gravi. La prevenzione della polmonite da VRS si effettua mediante la somministrazione nel periodo epidemico di anticorpi monoclonali (Palvizumab, Synagis, Abbott) diretti contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione del VRS (13, 14). La profilassi è consigliata nei bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con età inferiore ai 6 mesi, o in bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare (BPD) negli ultimi 6 mesi. La dose consigliata di anticorpi monoclonali è di 15 mg/Kg di peso corporeo i.m. Quando possibile, la prima dose dovrebbe essere somministrata prima dell'inizio della stagione critica (13, 15). La terapia delle polmoniti virali è prevalentemente sintomatica a base di ossigeno umidificato, broncodilatatori e cortisonici per via sia sistemica sia aerosolica. Questi farmaci sono particolarmente efficaci negli ex-prematuri con displasia broncopolmonare.

Nelle forme più gravi può essere necessario ricorrere alla ventilazione non invasiva o tramite tubo endotracheale e talvolta al surfattante (16) e all'ossido nitrico (16).

Staphylococcus aureus

Può essere contratta per via ematogena da un focolaio distante di infezione o per via discendente dalle vie aeree prossimali. Spesso è preceduta da un'infezione virale. A livello alveolare gli stafilococchi possono formare dei microascessi che, unendosi tra loro, possono dare origine ad un empiema. A livello bronchiolare, invece, l'ostruzione di questi può dare luogo alla formazione dei caratteristici pneumatoceci. La complicanza più temibile di queste formazioni è lo pneumotorace.

Il quadro clinico si caratterizza per un decadimento delle condizioni generali, tachipnea intensa, marezzeria, letargia. Quadro radiografico si

presenta con le caratteristiche immagini bollose (Figura 4) o in alcuni casi o con presenza di falda di pneumotorace.

La terapia di scelta comprende la teicoplanina o la vancomicina.

Polmoniti nel neonato di peso molto basso

Nel neonato di peso molto basso le polmoniti possono essere causate dagli stessi germi che si ritrovano nei neonati a termine o da microrganismi a bassa patogenicità.

Polmonite da Ureaplasma urealyticum

L'*Ureaplasma urealyticum* appartiene al genere dei micoplasm. Colonizza il tratto genitale di circa il 20-50% delle donne sessualmente attive nelle quali è causa di uretrite, corionamnionite ed endometrite. La frequenza della trasmissione verticale è del 40-60% ed è condizionata dalla presenza di corionamnionite (17). Quest'ultima in genere si presenta nella madre con dolori addominali, febbre, leucocitosi, secrezioni vaginali maleodoranti, mentre nel feto si manifesta con la tachicardia. La polmonite da *Ureaplasma* è appannaggio esclusivo del neonato di peso molto basso. Il quadro clinico è caratterizzato da una forma grave di *distress* respiratorio o da forme di *distress* lieve che tuttavia tendono a cronicizzarsi (18). All'esame radiografico sono



Figura 4 Formazioni pneumatoceleliche "a grappolo" in sede basale destra, con pneumotorace concomitante. Coesiste epatizzazione del lobo inferiore di destra e spostamento verso sinistra del mediastino.

presenti i segni della malattia delle membrane ialine, addensamenti lobari, e segni precoci di displasia broncopolmonare. La diagnosi si basa sull'identificazione del microrganismo mediante coltura o PCR. L'eritromicina è il farmaco di scelta, anche se l'efficacia clinica del trattamento è ancora da provare (19).

Polmonite da Staphylococcus epidermidis

Causa più frequentemente una sepsi che a volte può essere associata ad un quadro radiografico tipico di broncopolmonite. Il trattamento si basa sull'uso della vancomicina o della teicoplanina.

Polmoniti da batteri Gram-negativi

Responsabili di questo tipo di polmoniti sono soprattutto gli enterobatteri Gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Pseudomonas*), la *Serratia* e più raramente l'*Haemophilus influenzae* e la *Bordetella pertussis*. Le polmoniti da Gram-negativi acquisite dopo la nascita sono favorite dall'uso di antibiotici a largo spettro e di corticosteroidi; sono pertanto quasi esclusivo appannaggio dei neonati ricoverati in terapia intensiva. Il quadro radiografico può evidenziare infiltrati lobari, ascessi, empiema o pneumatoceci. Il trattamento è basato sull'associazione di una cefalosporina con un aminoglicoside.

Polmonite da Chlamydia trachomatis

Le clamidie sono un gruppo di batteri intracellulari obbligati. La specie che può causare una patologia nel neonato è solo la *Chlamydia trachomatis* che provoca congiuntivite e polmonite (20). La trasmissione è tipicamente verticale mentre non sono stati riportati casi di trasmissione orizzontale. La colonizzazione vaginale da *Chlamydia* caratterizza il 2-10% delle gestanti. Fortunatamente nella maggior parte dei casi i figli di queste donne non contraggono l'infezione. Si presenta nel 20-50% dei casi sotto forma di congiuntivite e nel 10-20% di polmonite. I bambini nati da taglio cesareo sono a bassissimo rischio di contrarre l'infezione a meno che non vi sia stata una rottura prematura delle membrane. La polmonite da *C. trachomatis* si sviluppa di solito dopo una congiuntivite, anche se questo non è un requisito indispensabile dal momento che la prevenzione della congiuntivite non elimina il rischio di polmonite. La polmonite nella maggior parte dei casi è riconoscibile tra la 2^a e

la 11^a settimana di vita. I bambini sono frequentemente afebrili o con un modesto rialzo termico, di solito presentano ostruzione nasale senza significative secrezioni, la membrana timpanica è spesso arrossata. Compaiono quindi tachipnea, accessi di tosse e soprattutto crisi di apnea. Vi può essere una lieve ipossiemia. Il quadro della polmonite da *C. trachomatis* nei neonati prematuri può essere diverso da quello nei neonati a termine. Nei primi, infatti, sono state osservate forme di distress respiratorio ad andamento bifasico, con la prima fase che mima la malattia delle membrane ialine ed una fase successiva in cui dopo un iniziale miglioramento clinico si verifica una recrudescenza dei sintomi respiratori e crisi di apnea (21). In questi pazienti il quadro radiografico mostra ipoespansione e fine reticolazione, mentre nei bambini più grandi prevale il quadro della bronchiolite (Figura 5). L'emocromo mostra una conta dei globuli bianchi normale con un aumento della percentuale degli eosinofili. La diagnosi si basa sull'isolamento colturale della *C. trachomatis* dall'aspirato nasofaringeo o tracheale, o dalla ricerca dell'antigene mediante immunofluorescenza. La diagnosi differenziale è con la bronchiolite da VRS, adenovirus o virus parainfluenzali o con la polmonite da *Pneumocystis carinii*. La terapia si basa sulla somministrazione di eritromicina o claritromicina. L'associazione penicillina-aminoglicoside utilizzata per forme più gravi di polmonite non è efficace.

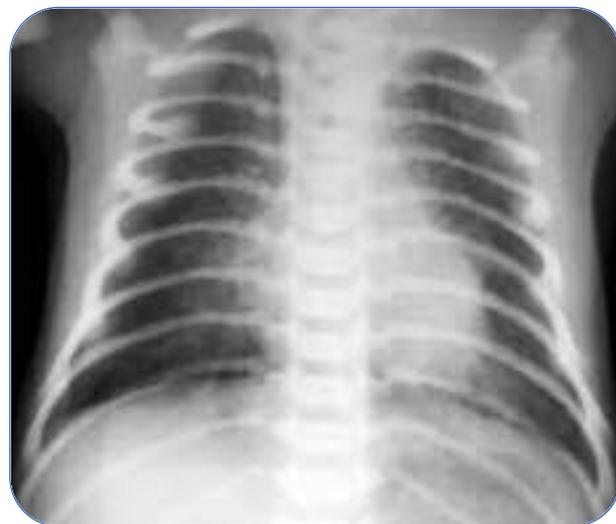


Figura 5 Ipodiafanie, a margini sfumati, con aspetto "a vetro smerigliato" nei campi polmonari inferiori. Fine reticolazione della trama.

Diagnosi differenziale

I sintomi della polmonite neonatale non sono patognomonicamente di questa malattia, pertanto si impone una diagnosi differenziale con altre malattie dell'apparato respiratorio. Tra queste ricordiamo in particolare la tachipnea transitoria del neonato. Orientano verso questo tipo di patologia la nascita da taglio cesareo a 36-37 settimane, le migliori condizioni generali e la negatività degli indici di flogosi. Altre malattie respiratorie che possono essere difficilmente distinguibili dalla polmonite sono la sindrome da aspirazione di meconio e lo *shock lung* (insufficienza respiratoria del neonato asfittico).

Complicanze

Le più frequentemente associate sono l'emorragia intraventricolare, lo pneumotorace, lo pneumomediastino e la BDP in caso di ventilazione meccanica prolungata. Il paziente affetto da polmonite può andare incontro ad un danno neurologico e in futuro ad un ritardo delle acquisizioni psicomotorie. La morbilità e la mortalità associate alle polmoniti neonatali dipendono dal microrganismo in causa e dal successo della terapia.

Terapie supplementari e di supporto

La terapia delle polmoniti si avvale oltre che del trattamento specifico anche di una terapia di supporto che prevede l'ossigeno umidificato (nelle forme con ipossiemia) e un adeguato apporto idro-elettrolitico. A tale proposito bisogna ricordare che un bambino che presenta una frequenza superiore a 60 atti al minuto non è in grado di tollerare l'alimentazione *per os* ed è a rischio di inalazione. Per questo motivo in tali situazioni è auspicabile sospendere l'alimentazione orale a favore di un apporto di fluidi per via parenterale.

L'assistenza ventilatoria dipenderà dalla gravità del quadro clinico. Nelle forme con lieve *distress* respiratorio sarà sufficiente la somministrazione di ossigeno riscaldato ed umidificato mentre, nei casi più gravi, sarà necessario utilizzare la ventilazione a pressione positiva, se possibile attraverso le nasocannule, o, nel caso di quadri particolarmente gravi, attraverso il tubo oro-tracheale.

Bibliografia

1. Stagno S. *Cytomegalovirus. Pneumonitis*. In: Remington JS, Klein JO (eds). "Infectious diseases of the fetus and newborn infant". 5th ed. Philadelphia: Saunders 2001; p. 407-430.
2. Hansen T, Corbet A. *Neonatal pneumonia*. In: Taeusch WH, Ballard RA (eds). "Avery's Diseases of the Newborn". 7th ed Philadelphia: WB Saunders Company 1998; p. 648-671.
3. Rieger-Fackeldey E, Aumeier S, Genzel-Boroviczeny O. *Disseminated adenovirus infection in two premature infants*. Infection 2000; 28: 237-239.
4. Bortolussi R, Schlech WF. *Listeriosis*. In: Remington JS, Klein JO (eds). "Infectious diseases of the fetus and newborn infant". 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders 2001; p. 1157-1189.
5. Saitoh M, Ichiba H, Fujioka H, et al. *Connatal tuberculosis in an extremely low birth weight infant: case report and management of exposure to tuberculosis in a neonatal intensive care unit*. Eur J Pediatr 2001; 160: 88-90.
6. Aikio O, Vuopala K, Pokela ML, Hallman M. *Diminished inducible nitric oxide synthase expression in fulminant early-onset neonatal pneumonia*. Pediatrics 2000; 105: 1013-1019.
7. Edwards MS, Baker CJ. *Group B streptococcal infections*. In: Remington JS, Klein JO (eds). "Infectious diseases of the fetus and newborn infant". 5th ed. Philadelphia: Saunders 2001; p. 1091-1110.
8. Share L, Chaikin S, Pomeranets S, et al. *Implementation of guidelines for preventing early onset group B streptococcal infection*. Semin Perinatol 2001; 25: 107-113.

- 9.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Early-onset and late onset neonatal group B streptococcal disease-United States, 1996-2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 1205-1208.
- 10.** Kinsella JP, Abman SH. *Inhalational nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn*. Pediatrics 1993; 91: 997-998.
- 11.** Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *Inhaled nitric oxide in term and full-term infants with hypoxic respiratory failure*. N Engl J Med 1997; 336: 597-604.
- 12.** Abzug MJ, Beam, AC, Gyorkos, EA, Levin, MJ. *Viral pneumonia in the first month of life*. Pediatr Infect Dis J 1990; 12: 881-885.
- 13.** American Academy of Pediatrics. *Committee of fetus and newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infection: indication for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV*. Pediatrics 1998; 102: 1211-1216.
- 14.** Simoes EAF. *Treatment and prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: S14-S17.
- 15.** Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. *Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 1167-1174.
- 16.** Greenough A. *Recent advances in the management and prophylaxis of respiratory syncytial virus infection*. Acta Paediatr 2001; 436 (suppl): 11-14.
- 17.** Cassel GH, Waites KB, Crouse DT. *Mycoplasma infections. Transmission of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis to the fetus and newborn infant*. In: Remington JS, Klein JO (eds). "Infectious diseases of the fetus and newborn infant". 5th ed. Philadelphia: Saunders 2001; p.742-767.
- 18.** Lyon A. *Chronic lung disease of prematurity infection*. Eur Journal Paediatr 2000; 159: 798-802.
- 19.** Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates*. Acta Paediatr 1998; 87: 1079-1084.
- 20.** Schachter J, Grossman M. *Chlamydia*. In: Remington JS, Klein JO (eds). "Infectious diseases of the fetus and newborn infant". 5th ed. Philadelphia: Saunders 2001; p.769-780.
- 21.** Sollecito D, Midulla M, Bavastrelli M, et al. *Chlamydia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies: biphasic clinical picture*. Acta Paediatr 1992; 81: 788-791.

Renato Cutrera, Francesca Petreschi¹, Francesca Santamaria², Franca Rusconi³, Eugenio Baraldi⁴

¹ UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma; ² Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli; ³ Unità Operativa di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Firenze; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Le polmoniti acquisite in comunità: diagnosi e terapia

Community acquired pneumonia: diagnosis and therapy

Parole chiave: polmoniti acquisite in comunità, età pediatrica, antibiotici, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

Key words: community acquired pneumonia, childhood, antibiotics, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

Riassunto. Le polmoniti acquisite in comunità rappresentano una delle infezioni più frequenti e gravi dell'età pediatrica. Lo *Streptococcus pneumoniae* è il più importante agente eziologico delle CAP. *Mycoplasma* e *Chlamydia* sono più frequenti nell'età scolare nei paesi industrializzati. La somministrazione precoce della terapia antibiotica modifica il decorso clinico. Solo in una piccola percentuale di casi, l'agente eziologico viene isolato e può guidare la terapia. Pertanto la terapia delle CAP nei bambini è empirica, basandosi sull'eziologia valutata in base all'età. L'amoxicillina è il farmaco di prima scelta nei bambini tra 3 mesi e 5 anni di età. Sono ugualmente efficaci le penicilline iniettabili e l'amoxicillina *per os*. I macrolidi sono i farmaci di prima scelta dopo i 5 anni di età. Il quadro radiologico e i livelli della proteina C reattiva forniscono solo informazioni limitate per la scelta dell'antibiotico. La durata consigliata del trattamento è di 7-10 giorni (fatta eccezione per l'azitromicina che deve essere somministrata per 5 giorni). Se non si verifica un miglioramento clinico entro 2 giorni, la terapia deve essere rivalutata.

Accettato per la pubblicazione il 9 gennaio 2007.

Corrispondenza: Dott. Renato Cutrera, UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma; e-mail: cutrera@opbg.net

Introduzione

Mentre nei paesi industrializzati le polmoniti acquisite in comunità (CAP) rappresentano un'importante causa di morbilità ma raramente di mortalità, nei paesi in via di sviluppo le infezioni delle basse vie respiratorie sono una delle principali cause di mortalità infantile. In questi paesi la polmonite da sola è causa di mortalità per 3 milioni di bambini ogni anno (1, 2).

Un precoce e appropriato trattamento può ridurre in modo significativo la morbilità e la mortalità legate alle CAP. In particolare l'incremento di insorgenza di resistenze batteriche, impone un approccio razionale all'uso degli antibiotici nel trattamento delle polmoniti.

Prima di discutere l'approccio terapeutico vero e proprio alle CAP, sembra opportuno rivedere sinteticamente quanto è noto sugli agenti eziologici e l'approccio diagnostico. L'esposizione che segue cerca perciò di tracciare delle linee comuni di condotta nella diagnosi e nel trattamento delle polmoniti acquisite in comunità nei bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 18 anni, stabilite sulla base di una accurata revisione della letteratura con particolare riferimento alle Linee Guida della British Thoracic Society del 2002, del Cincinnati Children's Hospital e a una specifica revisione sistematica (Cochrane) di luglio 2006 (3-5). Non

sono inclusi i prematuri, i soggetti con immunodepressione e con patologia cronica sottostante. Le possibili cause di CAP sono riassunte nella *tabella 1*, suddivise in base all'età del paziente.

Numerosi virus sono associati alle CAP e tra questi il più frequente è il virus respiratorio sinciziale. Altri comprendono: virus parainfluenzale, adenovirus, rhinovirus, virus varicella zoster, virus influenzale, citomegalovirus, virus herpes simplex, enterovirus. I virus sono responsabili del 90% delle polmoniti nel primo anno di vita (6), con decremento graduale con il progredire dell'età fino a 50%

nell'età scolare, raggiungendo il 12% nell'età adulta (7). È ormai dimostrata una ricorrenza stagionale delle forme virali con prevalenza del virus respiratorio sinciziale, del virus parainfluenzale e del virus influenzale nei mesi invernali e dell'adenovirus nei restanti mesi dell'anno (7-9).

Tra le CAP batteriche l'agente patogeno di più frequente riscontro è rappresentato dallo *Streptococcus pneumoniae*, ma viene raramente isolato dalle colture su sangue periferico, mentre è frequentemente isolato nelle colture eseguite su aspirato ipofaringeo dove lo *Streptococco*

Tabella 1 Cause di CAP in base all'età.

Età	Cause comuni	Cause rare
Nascita – 20 giorni di vita	<i>Batteri*</i> Escherichia coli Listeria monocytogenes Streptococchi gruppo B	<i>Batteri*</i> Anaerobi Haemophilus influenzae Streptococcus pneumonite Streptococchi gruppo D Ureaplasma urealyticum <i>Virus</i> Cytomegalovirus Herpes simplex
3 settimane-3 mesi	<i>Batteri*</i> Chlamydia trachomatis Streptococcus pneumoniae <i>Virus*</i> Adenovirus Rhinovirus Virus influenzale Virus parainfluenzale Virus Respiratorio Sinciziale	<i>Batteri*</i> Bordetella pertussis Haemophilus influenzae Moraxella catharralis Staphylococcus aureus Ureaplasma urealyticum <i>Virus*</i> Cytomegalovirus
4 mesi-5 anni	<i>Batteri*</i> Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Streptococcus pneumoniae <i>Virus*</i> Adenovirus Rhinovirus Virus influenzale Virus parainfluenzale Virus Respiratorio Sinciziale	<i>Batteri*</i> Haemophilus influenzae b Moraxella catharralis M. tuberculosis Neisseria meningitidis Staphylococcus aureus <i>Virus*</i> Virus varicella-zoster
5 anni-adolescenza	<i>Batteri*</i> Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Streptococcus pneumoniae	<i>Batteri*</i> H. influenzae Legionella spp M. tuberculosis Staphylococcus aureus <i>Virus*</i> Adenovirus, Rhinovirus Virus di Epstein-Barr Virus influenzale Virus parainfluenzale Virus Respiratorio Sinciziale Virus rosolia Virus varicella-zoster

* Gli agenti eziologici non sono elencati in base alla frequenza ma in ordine alfabetico

può essere presente anche come saprofita (3). Meno frequenti, ma prevalenti nell'età scolare, sono il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae*. Più rari: stafilococco aureo (favorito dalla preesistente infezione da virus influenzale), *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* non capsulato, *Moraxella catarrhalis* (3, 10).

In sintesi sotto i 3 anni prevale l'eziologia virale, oltre i 3 anni quella batterica.

Da sottolineare tuttavia che una definizione eziologica delle CAP è resa complessa dalla difficoltà a identificare l'agente patogeno (3, 11); essendo infatti localizzato nel parenchima polmonare il suo isolamento richiede l'uso di indagini invasive (broncolavaggio), non giustificate dalla benignità della patologia nei paesi industrializzati (12).

I test più frequentemente utilizzati pertanto sono indiretti (aspirato ipofaringeo, sierologia, isolamento colturale o identificazione del microrganismo da sangue periferico mediante tecnica di biologia molecolare come polymerase chain reaction) e caratterizzati da ridotta sensibilità (12).

Va considerato inoltre che anche l'eventuale isolamento dell'agente patogeno non permette una definizione eziologica certa poiché è dimostrato che infezioni miste (virali e batteriche) sono di frequente riscontro (8-40% delle CAP infantili) (3-5, 7, 13). La conclusione più ovvia è che tra il 20 e il 60% dei casi l'agente patogeno non viene identificato (14). Sulla base quindi della difficoltà nella gran parte dei casi ad identificare un patogeno, a distinguere le forme batteriche da quelle virali e data l'elevata frequenza di infezioni miste, la scelta dell'antibiotico non può che essere empirica, basandosi su epidemiologia, distribuzione geografica degli agenti infettivi, prevalenza di farmaco resistenza, gravità del quadro clinico, ma soprattutto età del paziente (3, 5, 10, 12, 15, 16).

Approccio diagnostico

Diagnosi clinica

L'anamnesi e un accurato esame obiettivo rappresentano i cardini per la diagnosi di polmonite.

La valutazione del paziente con sospetta polmonite deve includere l'osservazione delle condizioni generali, la rilevazione della frequenza respiratoria, della temperatura corporea e della SaO₂; va osservata l'eventuale presenza di rientramenti intercostali e l'uso dei muscoli accessori. Le alte vie respiratorie devono essere esaminate per la possibile presenza di otite, rinorrea e faringite.

I reperti ascoltatori di più frequente riscontro, non sempre presenti, sono i rantoli crepitanti, la riduzione asimmetrica del murmure vescicolare, il soffio bronchiale. Tuttavia nelle fasi iniziali di una polmonite batterica, il reperto auscultatorio può essere completamente negativo. Nei bambini con età fino a 3 anni la diagnosi di polmonite batterica diventa più probabile se il paziente presenta temperatura superiore a 38,5° C, rientramenti intercostali e frequenza respiratoria maggiore di 50 atti al minuto, mentre la presenza di respiro sibilante rende più verosimile un'eziologia virale o da *Mycoplasma pneumoniae* (3, 6-8, 17). Da sottolineare che la frequenza respiratoria deve essere misurata per un minuto mentre il bambino è tranquillo, considerando che la febbre stessa determina un incremento della frequenza di circa 10 a/m per ogni grado di temperatura (18).

Le Linee Guida della World Health Organization (WHO) hanno stabilito dei criteri specifici per età per la definizione di tachipnea: FR (frequenza respiratoria) >60 a/m per bambini sotto i 2 mesi di età; FR >50 a/m per bambini dai 2 ai 12 mesi; FR >40 a/m per bambini da 1 a 5 anni; FR >30 a/m per bambini oltre i 5 anni di età (3, 10, 15). In assenza di febbre e/o segni di *distress* respiratorio, molto difficilmente ci troveremo di fronte a un quadro di polmonite (3).

In pazienti che presentino segni e sintomi respiratori in assenza di febbre, è necessario escludere altre patologie: asma bronchiale, inalazione di corpo estraneo, patologia cardiaca o polmonare sottostante (15).

Possono inoltre essere presenti sintomi non strettamente legati alle vie respiratorie: sonnolenza, inappetenza, vomito, diarrea, dolori addominali, irritabilità, segni di disidratazione.

Diagnosi radiologica (Tabella 2)

La radiografia del torace non offre informazioni utili alla diagnosi eziologica di CAP e, quindi, non modifica le scelte terapeutiche (3, 5, 7, 13, 17, 19). Pertanto nei casi certi di CAP e non complicati, non c'è indicazione ad eseguire tale indagine.

La radiografia del torace deve invece essere richiesta nei casi clinicamente dubbi, se si sospettino complicanze e in tutti i bambini di età inferiore a 5 anni con febbre elevata da causa non determinata al fine di escludere una polmonite silente (12, 20). Deve essere inoltre eseguita per il *follow-up* delle forme resistenti a terapia (persistenza della sintomatologia 48-72 ore dopo l'inizio della terapia antibiotica), nelle forme con interessamento lobare

Tabella 2 Punti chiave per la diagnosi radiologica e di laboratorio delle CAP.

Rx torace
<ul style="list-style-type: none"> • Casi clinici dubbi • Sospetto di complicanze • Bambini <5 anni di età con T >39°C da causa non determinata
Rx torace di controllo
<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up delle forme resistenti a terapia • In caso di interessamento lobare completo • Polmoniti con addensamento tondeggianti • Presenza di complicanze
Emocromo e PCR
Per il monitoraggio dell'andamento in caso di: <ul style="list-style-type: none"> • forme gravi • presenza di complicanze
Elettroliti e azoto ureico
Per il rischio di SIADH* in caso di: <ul style="list-style-type: none"> • forme gravi • segni di disidratazione
Emocoltura
• Nei pazienti ospedalizzati con sospetto di polmonite batterica
Aspirato nasofaringeo
• Identificazione dei virus respiratori con prevenzione dei contagi nosocomiali, per i pazienti ospedalizzati
Toracentesi con coltura essudato
• In tutti i pazienti con importante versamento pleurico
*SIADH: <i>Sindrome da inadeguata secrezione di ormone antidiuretico</i>

completo, nei casi di polmonite con addensamento tondeggianti ("round pneumonia") per la diagnosi differenziale con forme tumorali e in caso di insorgenza di complicanze (3, 5, 10, 12).

È importante infine considerare le modalità di esecuzione della radiografia del torace. Infatti sono necessarie competenze specifiche nell'età pediatrica con conoscenza dei reperti normali nelle diverse età e nelle diverse fasi dell'atto respiratorio (12).

Diagnosi di laboratorio (Tabella 2)

Esami ematochimici

Le revisioni sistematiche della letteratura dimostrano che non c'è indicazione ad eseguire routinariamente indagini di laboratorio nei pazienti con CAP. Il dosaggio della proteina C reattiva (PCR) e della velocità di eritrosedimentazione (VES), non permettono di differenziare tra forme batteriche e virali (3, 5, 21). Infatti alcuni virus (adenovirus e virus influenzale), sono in grado di determinare un aumento significativo della PCR (3, 5, 21).

Tuttavia, nelle forme gravi o in presenza di complicanze, la PCR può rappresentare un importante parametro per il monitoraggio dell'andamento (12). La leucocitosi >15000-20000/mm³ è significativamente associata a una eziologia batterica (5), ma con scarsa sensibilità e specificità.

Infine il dosaggio degli elettroliti e dell'azoto ureico può essere indicato nei pazienti con infezione grave o che mostrino segni di disidratazione. Infatti, nelle forme gravi di polmonite, si può verificare la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) (3, 17).

Indagini microbiologiche specifiche

L'emocoltura dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti ricoverati con sospetta polmonite batterica, ma è un'indagine caratterizzata da bassa sensibilità. I diversi studi condotti dimostrano una percentuale di emocolture positive in corso di CAP compresa tra il 5 e il 10% dei casi (3, 10, 17). Può essere di aiuto soprattutto nei casi più gravi di CAP. Tuttavia l'utilità è ridotta se l'emocoltura viene eseguita quando è già stata somministrata terapia antibiotica (5).

L'aspirato nasofaringeo è utile per l'identificazione mediante test rapidi e di immunofluorescenza dei diversi virus respiratori soprattutto ai fini dell'isolamento del paziente e della prevenzione di contagi nosocomiali (12). È invece meno utile per le ricerche batteriologiche, poiché numerosi batteri comunemente colonizzano il nasofaringe (3, 15, 22).

Le indagini sierologiche non sono utili durante la fase acuta della patologia. La risposta è, infatti, tardiva e non di ausilio per un orientamento terapeutico; tuttavia permettono una diagnosi retrospettiva.

La polymerase chain reaction per l'identificazione del *Mycoplasma* e della *Chlamydia*, non è un test disponibile in tutti i laboratori e, in ogni caso, la sua positività non si associa a una diagnosi di certezza (6, 15).

Le agglutinine a freddo per la diagnosi di *Mycoplasma* sono caratterizzate da una bassa sensibilità, pertanto non utili ai fini diagnostici (12, 17). Infine i test sierologici su urine al momento disponibili sono caratterizzati da bassa specificità (3). In presenza di versamento pleurico è necessario eseguire la toracentesi per la coltura dell'essudato (3, 5, 17). Infine l'intradermoreazione alla tubercolina è indicata nei bambini con sospetta polmonite tubercolare (5). Nonostante l'apparente semplicità di tale indagine, è necessaria particolare accuratezza sia nella tecnica di esecuzione che nell'interpretazione della risposta (10).

Indicazioni al ricovero ospedaliero

Devono essere ricoverati tutti i neonati e i lattanti con febbre.

Per i bambini di età superiore ai 3 mesi, le Linee Guida raccomandano il ricovero nei seguenti casi (3, 5):

1. saturazione di O₂ <92%;
2. FR >70 a/m nei lattanti o >50 a/m nei bambini;
3. dispnea;
4. apnee intermittenti;
5. inappetenza e/o disidratazione;
6. assenza di adeguata assistenza domiciliare.

Il trasferimento in un'unità di terapia intensiva deve invece essere richiesto nei seguenti casi (3):

1. necessità di più del 60% di O₂ per mantenere la SaO₂ a 92%;
2. grave dispnea;
3. apnee o ipoventilazione.

Terapia

Considerata la notevole difficoltà nella distinzione tra polmoniti batteriche e virali, uno dei primi problemi da risolvere nella gestione pratica è se l'antibiotico sia necessario o meno. La resistenza dei germi agli antibiotici è infatti un'incognita seria, legata, fra l'altro, ad un uso indiscriminato anche in età pediatrica di tale classe di farmaci. Non esistono studi recenti in cui pazienti con polmonite trattati con antibiotico siano stati confrontati con casi non trattati. Ciò nonostante, proprio per tentare di arginare il pericolo della resistenza da parte dei germi, le Linee Guida inglesi raccomandano di non somministrare antibiotici a bambini piccoli e con sintomi lievi di infezione delle vie aeree inferiori (3).

Attualmente, sulla base della difficoltà nella gran parte dei casi ad identificare un patogeno, la scelta dell'antibiotico non può che essere empirica, basandosi su epidemiologia, distribuzione geografica degli agenti infettivi, prevalenza di farmaco resistenza, gravità del quadro clinico, ma soprattutto età del paziente (3, 5, 10, 12, 15, 16, 23).

Nei bambini dai 3 mesi ai 5 anni di età le forme virali sono molto frequenti; inoltre la possibilità di un'infezione mista è elevata a tutte le età (8-40% dei casi; 3, 4, 7, 10).

Gli antibiotici più frequentemente utilizzati nel trattamento delle CAP includono l'amoxicillina, le cefalosporine e i macrolidi (Tabella 3).

Dai 3 mesi ai 5 anni e a qualsiasi età se è forte il sospetto di un'etiologia da *Streptococcus pneumoniae*

e/o *Haemophilus influenzae*, l'amoxicillina rappresenta la molecola di prima scelta (3, 5, 10, 24). Per ciò che riguarda la dose da somministrare, la quasi totalità delle Linee Guida consiglia l'alto dosaggio di amoxicillina (80-100 mg/Kg/die in 3 somministrazioni giornaliere) (3, 5, 10, 15, 21). Le Linee Guida canadesi consigliano invece il dosaggio standard (40 mg/Kg/die) nei casi di CAP in bambini che non frequentano comunità infantili e non abbiano assunto terapia antibiotica nei precedenti tre mesi e quindi nei casi con basso rischio di resistenza (25).

In Italia la prevalenza di pneumococchi resistenti alla penicillina si aggira intorno al 10% e almeno la metà di questi ceppi è resistente solo ai bassi dosaggi di penicillina (12, 26). La resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* alle penicilline è mediata da alterazioni delle proteine di legame per le penicilline. Alte dosi di amoxicillina saturano tali proteine garantendone comunque l'efficacia (5).

Riguardo alla via di somministrazione, vari studi concordano sulla pari efficacia della penicillina per os e la penicillina iniettabile (3-5).

Per i soggetti con allergia alla penicillina, può essere considerato l'uso di un macrolide o di una cefalosporina (5, 15).

In caso di difficoltà a somministrare la terapia per via orale si può iniziare con una dose di ceftriaxone per via intramuscolare (50 mg/Kg/die, massima dose giornaliera 1 g) (5, 12, 15). Se la risposta clinica dopo 48-72 ore è inadeguata o se all'esordio si tratta di forme gravi, è necessario associare un macrolide e l'amoxicillina può venir sostituita da una cefalosporina (5, 12).

Infine, una recente revisione sistematica sottolinea la maggiore efficacia dell'amoxicillina rispetto al cotrimossazolo, sostenendo un comportamento sostanzialmente diverso da quello dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che raccomanda il poco costoso cotrimossazolo come prima scelta in paesi in cui la mortalità per polmonite supera i 40 casi ogni 1000 nati vivi (4).

Nei bambini di età >5 anni i macrolidi rappresentano gli antibiotici di prima scelta, dato il ruolo prevalente in questa fascia di età di *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* (3-5, 12, 15, 27-29).

Non esiste differenza di efficacia tra differenti macrolidi (4, 5, 22, 29-31) e possono essere somministrati in monoterapia perché in grado di agire anche verso gli pneumococchi penicillino-sensibili (3, 12, 32).

Tabella 3 Antibiotici per il trattamento domiciliare delle polmoniti acquisite in comunità. La durata consigliata del trattamento è 7-10 giorni (esclusa l'azitromicina). Modificata da (5).

Antibiotico	Dose, frequenza e massima dose giornaliera	Commenti
Terapia di prima scelta		
Amoxicillina	80-100 mg/Kg/die, massima dose giornaliera 2 g suddivisa in tre somministrazioni.	Molecola di prima scelta nei bambini dai 3 mesi ai 5 anni di età per l'elevata prevalenza di <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Utilizzare alte dosi per ceppi di <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistenti.
Claritromicina	15 mg/Kg/die, massima dose giornaliera 1g suddivisa in due somministrazioni.	Molecola di prima scelta nei bambini >5 anni di età in alternativa all'azitromicina e all'eritromicina per l'elevata frequenza di <i>Chlamydia pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . Attiva anche su <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Eritromicina	40 mg/Kg/die, massima dose giornaliera 2 g suddivisa in 3 o 4 somministrazioni.	In alternativa alla claritromicina e all'azitromicina nei bambini >5 anni di età per l'elevata frequenza di <i>Chlamydia pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . Attiva anche su <i>S. pneumoniae</i> . Sebbene dimostrata pari efficacia rispetto agli altri macrolidi, sempre meno utilizzata per la numerosità di somministrazioni giornaliere e la scarsa palatabilità.
Azitromicina	Primo giorno 10 mg/Kg, dose massima 500 mg. Dal secondo al quinto giorno 5 mg/Kg, dose massima 250 mg. Una volta al giorno.	Molecola di prima scelta nei bambini >5 anni di età in alternativa alla claritromicina e all'eritromicina per l'elevata frequenza di <i>Chlamydia pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . Attiva anche su <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Terapia di seconda scelta (Cefalosporine)		
Ceftriaxone	50 mg/Kg/die (IM), massima dose giornaliera 1 g una volta al giorno.	Intramuscolare. Spesso utilizzato come trattamento in prima giornata in caso di difficoltà di somministrazione per os, seguito dalla terapia per os.
Cefuroxime	30 mg/Kg/die, massima dose giornaliera 1 g suddiviso in due somministrazioni.	In caso di allergia a penicillina, come alternativa ad amoxicillina.
Cefaclor	40 mg/Kg/die, suddiviso in tre somministrazioni.	In caso di allergia a penicillina, come alternativa ad amoxicillina.
Cefprozil	30 mg/Kg/die, massima dose giornaliera 1 g suddivisa in due somministrazioni.	In caso di allergia a penicillina, come alternativa ad amoxicillina.

Le dosi consigliate per la claritromicina sono di 15 mg/Kg al giorno in due somministrazione, per l'azitromicina 10 mg/Kg il primo giorno e 5 mg/Kg dal secondo al quinto giorno in monosomministrazione, per l'eritromicina 40 mg/Kg/die suddiviso in 3 o 4 somministrazioni (5, 15, 21). Quest'ultima, dato

il numero di somministrazioni e la scarsa palatabilità, viene utilizzata sempre meno frequentemente. In caso di assenza di miglioramento clinico dopo 48-72 ore dall'inizio della terapia, può essere associato al macrolide, amoxicillina ad alte dosi o cefalosporina (5).

Infine in caso di infezione da *Stafilococco aureo* meticillino-resistente è consigliato l'uso della vancomicina o penicillina beta-lattamasi resistente come l'oxacillina (21).

Riguardo alle altre molecole, esistono solo singoli studi disponibili che non permettono un confronto significativo tra nuovi antibiotici (4).

Le principali modalità di gestione dei pazienti con CAP sono riassunte in algoritmo (Figura 1).

Durata del trattamento e follow-up

Nelle CAP non complicate la terapia deve essere protratta per 7-10 giorni, sebbene non esistano studi controllati che indichino la durata ideale di trattamento (15, 24, 27). In caso di terapia con azitromicina se ne consiglia la somministrazione per 5 giorni (3, 16).

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 (immunodepressione, fibrosi cistica). Andrà pertanto ripetuta la radiografia del torace e, in caso di sospetto ascesso, andrà eseguita la tomografia computerizzata (TC).

Ovviamente verrà anche modificata la terapia con associazione antibiotica e/o sostituzione della molecola precedentemente somministrata (3, 15).

Via di somministrazione

L'efficacia della terapia antibiotica per via orale è sovrapponibile a quella per via endovenosa (4). Quest'ultima va preferita solo in presenza di segni e/o sintomi che non permettano una adeguata assunzione per via orale (vomito, *distress* respiratorio, gravi condizioni generali) (3, 12).

Qualora venisse iniziata terapia per via endovenosa, quest'ultima potrà essere sostituita con la via orale non appena si riscontri un miglioramento clinico (3, 32).

Misure di supporto

O₂ terapia

Nell'età pediatrica, soprattutto nel primo anno di vita, in caso di ipossia la cianosi può apparire tardivamente e l'unico segno può essere rappresentato da uno stato di agitazione (3).

Pertanto tutti i bambini ricoverati per CAP devono eseguire monitoraggio della saturazione di O₂ e, in caso di O₂ <92% in aria ambiente, deve essere iniziata O₂ terapia mediante nasocannule, maschera o cappetta al fine di mantenere una SaO₂ >92%.

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 O₂ pari a 2 l/m.

L'uso della cappetta è possibile usualmente solo nei bambini più piccoli, il flusso di O₂ deve essere elevato ed è necessario rilevare costantemente la FiO₂. In caso di O₂-terapia dovrà essere eseguito un monitoraggio continuo di SaO₂, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca (3).

L'erogazione di O₂ deve essere interrotta quando le condizioni cliniche iniziano a migliorare e il valore di SaO₂ in aria ambiente è stabilmente superiore al 90% (10).

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 (10).

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 di inalazione, può essere indicato eseguire una 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 liquidi 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 (50 ml/Kg/die) (10).

Antipiretici e analgesici

La terapia antipiretica è indicata in caso di temperatura corporea >39°C, in caso di rischio di convulsioni febbrili o in presenza di patologia del

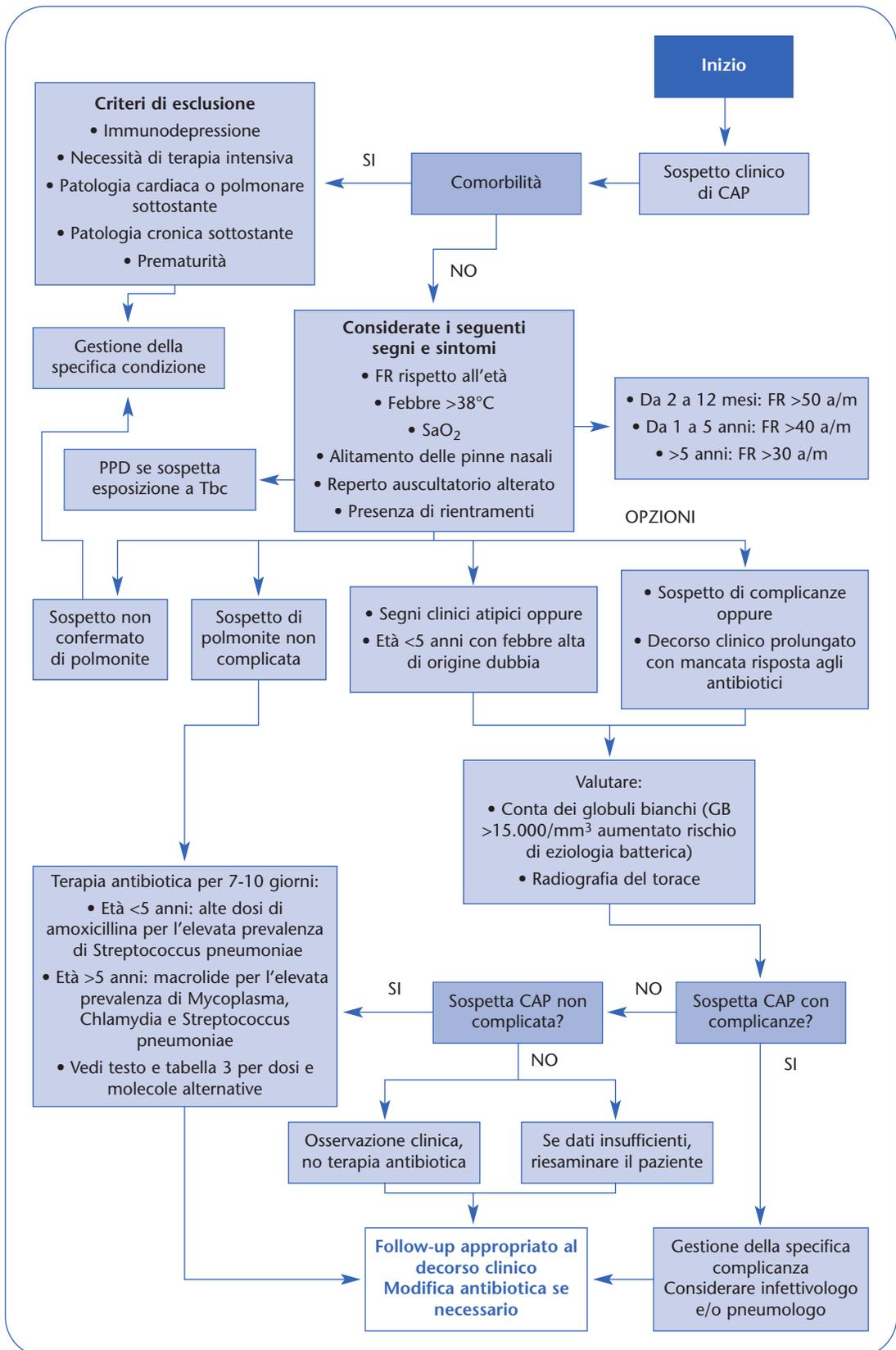


Figura 1 Algoritmo per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità nei bambini di età compresa tra i 60 giorni e i 18 anni. Modificata da (5).

sistema nervoso centrale che possa essere complicata dalla febbre (8).

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 (7, 8). Il farmaco più appropriato è il paracetamolo alla dose di 15 mg/Kg/dose ripetibile ogni 4-6 ore. Se non sufficiente, può essere somministrato in combinazione alla codeina alla dose di 0,5 mg/Kg/dose ripetibile ogni 8 ore. L'acido acetilsalicilico è controindicato nell'età pediatrica per il rischio di associazione con la sindrome di Reye (10).

Altre terapie

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 (3). Non ci sono inoltre evidenze che motivino l'uso di mucolitici, sedativi della tosse, broncodilatatori e steroidi per via inalatoria (10).

Prevenzione

Aspecifica

È stato dimostrato che l'allattamento al seno riduce del 32% l'incidenza di polmonite nei lattanti (33). L'esposizione al fumo passivo deve essere inoltre evitata poiché rappresenta un fattore di rischio nell'insorgenza di affezioni respiratorie (10).

Specifica

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

Infatti la polmonite è una complicanza della rosolia, della varicella e della pertosse.

Anche la polmonite da *Haemophilus influenzae* di tipo B è oggi di raro riscontro grazie all'uso del vaccino Hib.

Riguardo alla prevenzione delle polmoniti da pneumococco, accanto al vaccino polisaccaridico a 23 sierotipi, dal febbraio del 2000, è disponibile un vaccino coniugato che induce immunità verso i 7 sierotipi più frequenti dello *Streptococcus pneumoniae*. Ci si aspetta che la diffusione di tale vaccino

riduca drasticamente l'incidenza di infezioni pneumococciche gravi. Tuttavia l'uso di un vaccino eptavalente potrebbe incrementare le infezioni da parte degli altri sierotipi (15).

Uno studio del 2001 ha dimostrato l'aumentata prevalenza di otiti medie da sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* non inclusi nel vaccino (34).

Tuttavia i benefici a lungo termine dell'uso di tale vaccino sono molto promettenti (15).

Infine il vaccino antinfluenzale, indicato solo per alcune categorie (pazienti con patologia cronica, prematuri, immunodepressi), ha ridotto le complicanze influenzali, tra cui la polmonite (15).

Conclusioni

Le polmoniti acquisite in comunità rappresentano una patologia caratterizzata da un'elevata incidenza e da una ampia diffusione, con coinvolgimento di tutte le età e una distribuzione geografica estesa sia ai paesi in via di sviluppo che ai paesi industrializzati. I possibili agenti eziologici sono numerosi e la loro distribuzione varia prevalentemente in base all'età del paziente.

L'affinamento di nuove tecniche diagnostiche ha consentito di arricchire le conoscenze relative all'eziologia delle CAP, tuttavia ancora in una percentuale variabile tra il 20 e il 60% dei casi, l'agente patogeno non viene identificato.

I virus rappresentano l'eziologia più frequente nei bambini più piccoli (90% nel primo anno di vita con graduale decremento con il progredire dell'età); dopo i 3 anni prevalgono le infezioni batteriche, in particolare le forme da *Streptococcus pneumoniae*. Nell'età scolare aumenta sensibilmente l'incidenza di forme da *Mycoplasma* e *Chlamydia*.

La progressiva insorgenza di resistenze batteriche rende necessario e indispensabile l'uso appropriato delle terapie antibiotiche.

Purtroppo la scelta terapeutica è ancora oggi empirica, anche se parzialmente uniformata dalle Linee Guida e dai protocolli esistenti.

La speranza per il futuro è legata al progresso delle tecniche diagnostiche che ci guiderà verso una terapia mirata.

Inoltre la sempre maggiore diffusione dei vaccini attualmente esistenti e la formulazione di nuovi, rappresentano una misura preventiva di importanza centrale.

Bibliografia

1. Kirkwood BR, Grove S, Roger S, et al. *Potential interventions of the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review*. Bulletin of the World Health Organization 1995; 73: 793-798.
2. World Health Organization. *Making a difference*. World Health Report 1999, Geneva 1999.
3. British Thoracic Society. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood*. Thorax 2002; 57: 1-24.
4. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. *Antibiotics for community acquired pneumonia in children*. Cochrane database Syst Rev, 2006; 19; 3: CD004874.
5. *Evidence-based Care Guideline for children with Community acquired Pneumonia (CAP)*. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2005; Guideline 14, pages 1-16. <http://www.cincinnati-childrens.org/scv/alpha/h/health-policy/evidence-based/pneumonia.htm>
6. McCracken GH. *Diagnosis and management of pneumonia in children*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 924-928.
7. Sinaniotis CA. *Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology*. Paediatr Respir Rev 2004; 5 (Suppl A): S197-S200.
8. Henrickson KJ. *Viral pneumonia in children*. Semin Resp Infect 1998; 9: 217-233.
9. Hall CB. *Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus*. N Engl J Med 2001; 344: 1917-1928.
10. 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 (12): 977-990.
11. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. *Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 293-298.
12. Villani A, Cutrera R, Inserra A, et al. *Le polmoniti di comunità*. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Formazione continua in pediatria. 2006; 1 (2): 65-78.
13. Zar HJ. *Pneumonia in HIV-infected and uninfected children in developing countries-epidemiology, clinical features and management*. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 176-182.
14. Heath PT. *Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias* Paediatr Respir Rev 2000; 1: 4-7.
15. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. *Community acquired pneumonia in infants and children*. American Family Physician 2004; 70 (5): 899-908.
16. McIntosh K. *Community-acquired pneumonia in children*. N Engl J Med 2002; 346: 429-437.
17. Coote N, McKenzie S. *Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias*. Paediatric respiratory reviews 2000; 1: 8-13.
18. Gadomski A, Permutt T, Stanton B. *Correcting respiratory rate for the presence of fever*. J Clin Epidemiol 1994; 47: 1043-1049.
19. Swingler GH. *Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review*. Clin Pediatr 2000; 39: 627-633.
20. Bachur R, Perry H, Harper MB. *Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis*. Ann Emerg Med 1999; 33: 166-173.
21. Hale KA, Isaacs D. *Antibiotics in childhood pneumonia*. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 145-151.
22. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, et al. *Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children*. Pediatr Infect Dis J 1998; 17 (10): 865-871.
23. Korppi M. *Community-acquired pneumonia in children: issues in optimizing antibacterial treatment*. Paediatr Drugs 2003; 5 (12): 821-832.
24. Mehta PN. *Choosing antibiotics for community acquired pneumonia*. Indian Pediatrics 2003; 40: 958-964.
25. *Guideline for the diagnosis and management of community acquired pneumonia: pediatric*. <http://www.topalbertadoctors.org/TOP/CPG/PneumoniaCommunityAcquiredPediatrics/PneumoniaCommunityAcquiredPediatrics.htm>

- 26.** Boccia D, Pantosti A, D'Ancona F. *Antimicrobial resistance in Italy: preliminary results from the AR-ISS project.* Eurosurveillance 2002; 6 (7): 87-93.
- 27.** Chaudhry R, Nazima N, Dhawan B, Kabra SK. *Prevalence of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community acquired pneumonia.* Indian J Pediatr 1998; 65: 717-721.
- 28.** Normann E, Gnarpe J, Gnarpe H. *Chlamydia pneumoniae in children with acute respiratory tract infection.* Acta Paediatrica Scandinavica 1998; 87: 23-27.
- 29.** Klein JO. *History of macrolide use in pediatrics.* Pediatr Infect Dis J 1997; 16 (4): 427-431.
- 30.** Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. *Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children.* Pediatr Infect Dis J 1999; 18 (2): 98-104.
- 31.** Block S, Hedrik 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 (6): 471-477.
- 32.** Gaston B. *Pneumonia.* Pediatr Rev 2002; 23: 132-140.
- 33.** Wright AL, Bauer M, Naylor A, et al. *Increasing breastfeeding rates reduce infant illness at the community level.* Pediatrics 1998; 101: 837-844.
- 34.** Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. for The Finnish Otitis Media Study Group. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med 2001; 344: 403-409.

Diletta de Benedictis, Silvia Vaccher¹, Giovanni Cobellis², Ascanio Martino², Fernando Maria de Benedictis¹

Clinica Pediatrica, Università di Perugia; ¹ U.O. Pediatria; ² U.O. Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

Le polmoniti complicate: dalla gestione medica alla soluzione chirurgica

Complicated pneumonia: from medical care to surgical solutions

Parole chiave: polmoniti complicate, empiema, polmonite necrotizzante, ascesso polmonare

Key words: *complicated pneumonia, empyema, necrotizing pneumonia, pulmonary abscess*

Riassunto. L'incidenza di polmoniti complicate è in considerevole aumento negli ultimi anni in molti paesi industrializzati. L'empiema, la polmonite necrotizzante, l'ascesso polmonare e il pneumatocele rappresentano le complicanze più frequenti di un'infezione polmonare in età pediatrica. La diagnostica per immagini (radiografia del torace, ecografia, tomografia computerizzata) è molto importante sia a fini diagnostici sia per seguire l'evoluzione del processo nel tempo. Gli antibiotici costituiscono il cardine del trattamento e la loro scelta dovrebbe essere sempre effettuata sulla base delle indagini microbiologiche. In caso di terapia empirica devono essere prescelti antibiotici ad ampio spettro, con buona penetrazione nello spazio pleurico, da somministrare ad alte dosi per via sistemica. Molti bambini guariscono con il trattamento medico, ma coloro che non migliorano o che sono in uno stadio avanzato di malattia dovrebbero essere valutati da un team multidisciplinare che include pediatri con esperienza pneumologica, radiologi e chirurghi allo scopo di definire le modalità migliori di trattamento.

Accettato per la pubblicazione il 9 gennaio 2007.

Corrispondenza: Prof. Fernando Maria de Benedictis, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Materno-Infantile "G. Salesi", Via Corridoni 11, 60123 Ancona; e-mail: debenedictis@ao-salesi.marche.it

La maggior parte dei bambini con polmonite di comunità, trattati a domicilio o in ospedale a seconda della gravità del quadro clinico, guarisce in maniera completa con il trattamento medico. In alcuni pazienti, tuttavia, l'evoluzione della malattia non ha un esito favorevole. In caso di mancato miglioramento o addirittura peggioramento del quadro clinico nonostante la terapia antibiotica, è necessario chiedersi se si è sviluppata una complicanza oppure se esiste una malattia di base (ad es. fibrosi cistica, immunodeficienza) o una condizione locale (ad es. malformazione polmonare) che rendono difficile la risoluzione del processo infettivo. Negli ultimi dieci anni diversi studi epidemiologici hanno evidenziato un diffuso aumento di polmoniti complicate. In un'indagine effettuata in otto ospedali pediatrici negli Stati Uniti le forme complicate di polmonite pneumococcica risultano aumentate

dal 22% nel 1994 al 53% nel 1999 (1). Uno studio recente ha evidenziato che specifici fattori dell'ospite quali l'anemia, il basso peso, un ridotto numero di globuli bianchi e/o la presenza di comorbidità possono costituire un fattore di rischio per polmoniti complicate in età pediatrica (2).

In questo articolo vengono affrontate e discusse le principali complicanze che possono far seguito a un'infezione polmonare.

Empiema pleurico

Un versamento pleurico è presente in circa il 40% delle polmoniti batteriche (versamento parapneumonico) e oltre la metà di queste forme evolve fino all'empiema (pύon, pus) (3). Differentemente dall'adulto, l'empiema pleurico nel bambino rappresenta quasi sempre la complicanza di una

polmonite e pertanto è solitamente unilaterale. Nonostante l'empima sia oggi notevolmente meno frequente rispetto all'era preantibiotica, nell'ultima decade l'incidenza è aumentata in diversi paesi (4-7). Le cause di questo generale incremento non sono ben conosciute, ma sono generalmente attribuite al ritardo del trattamento, a scelte inadeguate dell'antibiotico o della via di somministrazione e alla particolare virulenza del microrganismo patogeno (6). La soluzione di questi dubbi è ostacolata dalle difficoltà insite nell'individuare l'eziologia batterica del versamento, solitamente a causa di precedente somministrazione di antibiotici. Dati recenti indicano una riduzione del numero di casi di empiema in seguito alla somministrazione di routine del vaccino antipneumococcico coniugato (8, 9), ma su questo aspetto esistono pareri contrastanti (10, 11).

Diversi studi segnalano che lo *Streptococcus pneumoniae* è il principale agente eziologico dell'empima nei paesi sviluppati (6, 7, 12-14), seguito da *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*. Raro è il riscontro di *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* e batteri anaerobi. Con l'introduzione della vaccinazione antipneumococcica, tuttavia, le forme sostenute da *Staphylococcus aureus*, particolarmente i ceppi meticillino-resistenti, risultano in progressivo aumento (7, 8).

Diversamente dal passato, la maggior parte delle infezioni polmonari da pneumococco risulta essere attualmente sostenuta da sierotipi non presenti nel vaccino coniugato eptavalente, in particolare i sierotipi 1, 3 e 19A (9, 10, 12, 13). Altri fattori potrebbero comunque essere responsabili di questa mutata situazione epidemiologica. Poiché la selezione di ceppi resistenti è poco verosimile in quanto gli isolati sono quasi sempre sensibili alla penicillina, è stato attribuito un ruolo alla tolleranza antibiotica, meccanismo per cui i germi sfuggono all'azione battericida del farmaco pur in assenza di elevate concentrazioni minime inibenti (12).

Indipendentemente dall'agente in causa, l'evoluzione del processo infettivo pleurico segue un iter progressivo, caratterizzato dalle classiche fasi essudativa, fibrino-purulenta e organizzativa (15).

Diagnosi di laboratorio

I comuni esami di laboratorio generalmente utilizzati come indici di infiammazione acuta (numero dei globuli bianchi, conta dei neutrofili, velocità di

eritrosedimentazione, proteina C reattiva) hanno una scarsa sensibilità nel discriminare le infezioni respiratorie batteriche da quelle virali e pertanto sono poco utili a fini pratici (16, 17).

L'emocoltura è raccomandata in tutti i casi di polmonite batterica, particolarmente se complicata. Nonostante la positività dell'emocoltura in corso di empiema non sia frequente (dal 10% al 22%) (7, 11), l'isolamento batterico nel sangue è talora possibile anche in presenza di versamento sterile.

L'esame citologico, microbiologico (colorazione Gram) e colturale del fluido pleurico è sempre necessario. La possibilità di isolare un batterio nel fluido pleurico varia considerevolmente nei diversi studi (dal 8% al 76%), dipendendo dalla fase della malattia, da eventuali terapie antibiotiche precedenti e dalle tecniche microbiologiche utilizzate (3, 6). Le moderne tecniche molecolari, quali la Polymerase Chain Reaction (PCR) basata sulla ricerca del DNA ribosomiale del batterio, hanno infatti aumentato notevolmente la sensibilità della identificazione batterica (12, 18, 19). La determinazione dell'antigene pneumococcico nel liquido pleurico ha recentemente mostrato un'elevata sensibilità e specificità e può pertanto costituire uno strumento diagnostico suppletivo (20). Differentemente dall'adulto, non esistono studi in età pediatrica che abbiano validato l'utilità dell'analisi biochimica del fluido pleurico per il trattamento dell'empima (14, 21). Tale esame, tuttavia, può essere ragionevolmente utilizzato in maniera complementare agli altri dati di laboratorio.

Diagnostica per immagini

La radiografia del torace è indispensabile per confermare la presenza di liquido pleurico ed escludere altre condizioni patologiche. L'esame non consente di definire le caratteristiche del liquido, ma l'aspetto concavo della linea che delimita il versamento (segno del menisco) e la sua mobilità con il cambiamento di posizione del paziente sono indicativi di un versamento libero in cavità (22).

Non esiste un consenso unanime sull'esame da utilizzare dopo la radiografia del torace. Differenze nella disponibilità locale delle varie tecniche radiologiche e/o la specifica esperienza individuale rendono ragione della variabilità dei comportamenti esistenti nella pratica corrente. L'ecografia è di grande utilità in quanto permette di riconoscere un versamento, di stimarne l'entità, di rivelare la presenza di fibrina, setti e loculazioni, di determinare lo

spessore della pleura e di verificare l'espansibilità del polmone (23). L'esame è inoltre utile per guidare la toracentesi o l'inserzione di un drenaggio e si presta molto bene per il *follow-up* del processo. Per la semplicità di esecuzione anche al letto del paziente, la non necessità della sedazione e la mancata esposizione alle radiazioni, l'ecografia ha trovato un largo campo di applicazione nei pazienti con empiema, in particolare in età pediatrica (24).

Il ruolo della *tomografia computerizzata* (TC) come esame di routine è controverso. La TC è poco utile per differenziare i semplici versamenti parapneumonici dall'empiema e non fornisce una valutazione dinamica del polmone (25). L'esame può tuttavia rivelare complicanze associate, come pneumatocele, ascesso polmonare e fistola broncopleurica, e supportare le decisioni terapeutiche. La dose radiante e l'elevato costo rendono la metodica poco adeguata per studi di *follow-up*.

Trattamento

La certezza o anche il semplice sospetto di empiema richiedono il ricovero immediato del paziente presso un centro in grado di assisterlo con competenza e tempestività. Anche se non esistono studi in età pediatrica su questo particolare aspetto, è infatti ragionevole supporre che un ritardato intervento possa tradursi in una gestione più difficile del paziente.

Il principale obiettivo del trattamento è evacuare la raccolta purulenta allo scopo di interrompere il processo settico, evitare complicanze e favorire l'espansione del polmone. Le opzioni terapeutiche per raggiungere questo obiettivo sono diverse: antibiotici da soli o in associazione con la toracentesi, semplice drenaggio pleurico, drenaggio pleurico associato a fibrinolitici, soluzione chirurgica. In età pediatrica esiste una notevole variabilità di comportamenti, in quanto le scelte derivano solitamente dall'esperienza individuale e dalla specifica tradizione del centro (26). Le recenti Linee Guida della British Thoracic Society non offrono indicazioni precise di scelta tra trattamento medico o chirurgico, essenzialmente perché gli studi controllati al riguardo sono pochissimi (21).

Il trattamento *antibiotico* è fondamentale per il controllo dell'infezione. Nella scelta bisognerà considerare se l'infezione è stata acquisita in comunità o in ospedale e se esistono particolari fattori di rischio nel paziente. In presenza di isolamento microbiologico sarà attuata una terapia mirata, ma

nella pratica corrente si ricorre ad antibiotici a largo spettro in grado di agire sulla maggior parte dei batteri presumibilmente in causa. Il trattamento dovrà coprire soprattutto lo *Streptococcus pneumoniae*, ma attenzione particolare andrà riservata allo *Staphylococcus aureus* in presenza di pneumatoceci o accessi concomitanti e agli anaerobi in caso di sospetta aspirazione (27). Il confronto con i microbiologi è in ogni caso importante, soprattutto in aree in cui sono presenti problemi di resistenza antibiotica. Anche se non esistono dati sicuri sull'argomento (28), la terapia antibiotica dovrebbe essere sempre effettuata per via endovenosa e proseguita per lo meno fino alla scomparsa della febbre o alla rimozione del drenaggio toracico. Ragionevoli opzioni farmacologiche sono costituite da amoxicillina-acido clavulanico o dalle cefalosporine di terza generazione (ad es. cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone), con la riserva di un trattamento antistafilococcico (vancomicina, teicoplanina) complementare in caso di dubbi. Tutti questi antibiotici hanno una buona penetrazione tessutale e raggiungono concentrazioni molto elevate nello spazio pleurico. Ottenuta la stabilizzazione clinica, sarà possibile proseguire il trattamento per via orale per un periodo variabile da 1 a 4 settimane sulla base dell'evoluzione (21).

I versamenti di modesta entità in genere rispondono bene al trattamento conservativo. Tuttavia la presenza di stato tossico, l'evidenza di un versamento di consistente entità, il riscontro di fluido corpuscolato e lo scarso miglioramento clinico entro 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica rappresentano indicazioni assolute per il *drenaggio pleurico*. Nella maggior parte dei casi l'applicazione di un catetere intercostale è risolutiva e tale da prevenire la progressione della malattia (29). Diversamente dall'adulto, le ripetute toracentesi, benché efficaci, non sono consigliabili nel bambino a causa del trauma che provocano (30). Non esistono indicazioni sicure sulle dimensioni del catetere da utilizzare anche se quelli di piccole dimensioni sembrano da preferirsi (31), né studi di confronto tra differenti sistemi di drenaggio (semplice caduta vs aspirazione continua). Anche se l'edema polmonare da espansione rapida del polmone è stato raramente descritto nel bambino, in base all'esperienza sull'adulto il drenaggio andrebbe clampato per un'ora ogni 10 ml/Kg di liquido evacuato (21).

Una percentuale variabile da 18% a 60% dei bambini con versamento pleurico complicato

non risponde al semplice drenaggio (32). Il fallimento è solitamente dovuto alla formazione di loculazioni o all'occlusione del catetere da parte di frammenti di fibrina. In questi casi l'approccio tradizionale è stato costituito dalla toracotomia aperta con decorticazione. Negli ultimi anni, tuttavia, l'instillazione intrapleurica di *fibrinolitici* è stata ampiamente utilizzata con successo anche in età pediatrica (33-35). Questi farmaci sono in grado di indurre la lisi enzimatica delle aderenze e pertanto facilitano l'espansione del polmone collassato. Gli agenti attualmente disponibili sono la streptokinasi, l'urokinasi e l'attivatore del plasminogeno tissutale. Non ci sono evidenze a vantaggio di un composto rispetto agli altri (36), ma la maggiore esperienza in età pediatrica induce a preferire l'urokinasi. In un recente studio controllato, la somministrazione intrapleurica di urokinasi (40.000 unità nei bambini di età superiore all'anno e 10.000 unità nei lattanti, 2 volte al giorno per 3 giorni) ha comportato una significativa riduzione dei tempi di degenza in ospedale (7,4 vs 9,5 giorni) rispetto alla semplice instillazione di soluzione salina (37). Tuttavia, poiché la metà dei pazienti presentava un fluido chiaro e un terzo non aveva loculazioni, i risultati potrebbero essere non rappresentativi di casi più tipici di empiema. Il costo più elevato della terapia fibrinolitica rispetto al semplice drenaggio è attutito dai minori tempi di ricovero (38). Gli effetti collaterali sono rari.

Le *tecniche chirurgiche* sono state tradizionalmente riservate alla risoluzione degli empiemi in fase avanzata, soprattutto dopo fallimento del trattamento medico. Negli ultimi anni tuttavia l'intervento chirurgico precoce è stato proposto e attuato con successo da molti centri.

Esistono diverse tecniche chirurgiche per il trattamento dell'empiema. La *toracotomia aperta* è una procedura impegnativa che prevede una larga incisione postero-laterale del torace per rimuovere i residui di fibrina e la cotenna pleurica neoformata. La *minitoracotomia* permette invece di accedere al cavo pleurico attraverso una piccola incisione del torace per poter procedere alla rimozione manuale delle aderenze. La *toracosopia* (VATS: Video Assisted Thorascopic Surgery) è una tecnica chirurgica moderna che consente di penetrare nel torace attraverso una o più incisioni in cui vengono inseriti gli strumenti per la rimozione del materiale endopleurico. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, un catetere di drenaggio viene lasciato *in situ* al termine della procedura per favorire l'ulteriore evacuazione della cavità pleurica. Non ci sono dubbi che la chirurgia sia efficace nel trattamento dell'empiema, ma non esistono criteri precisi che indichino quale sia il momento migliore per coinvolgere il chirurgo e quale opzione chirurgica sia eventualmente da preferire. I sostenitori dell'uso precoce della toracotomia citano l'evidenza della risoluzione del processo in tempi più rapidi rispetto al semplice drenaggio (39-42), ma altri segnalano una significativa morbidità post-intervento con questa tecnica invasiva (43).

La VATS, inizialmente utilizzata in caso di fallimento del semplice drenaggio, ha acquisito negli ultimi anni notevoli consensi per il trattamento dell'empiema anche in fase precoce. La visione diretta durante la procedura evacuativa permette la completa pulizia del cavo pleurico, facilitando in tal modo l'espansione del polmone collassato (*Figura 1*) (44-46). Rispetto al semplice drenaggio, la VATS precoce

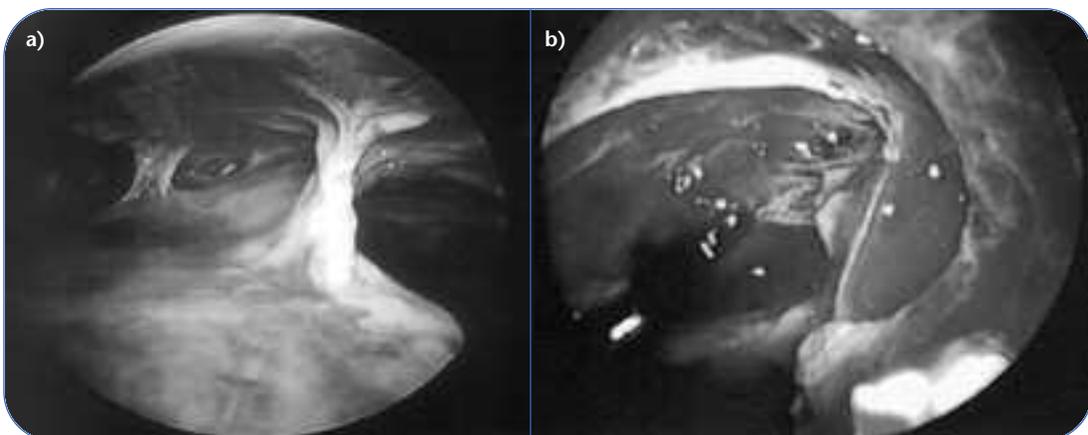


Figura 1 VATS: a) materiale fibrinoso nel cavo pleurico; b) rimozione con strumento endoscopico.

accorcia significativamente i tempi di degenza in ospedale e riduce il ricorso alla toracotomia (45, 47, 48). Un recente studio retrospettivo ha evidenziato che la VATS precoce ha un'efficacia pari alla toracotomia aperta, ma è da preferire in quanto causa minore disagio per il paziente (49). Un intervento precoce comporta inoltre un'evoluzione più favorevole e un minore ricorso alla toracotomia rispetto a una procedura effettuata in ritardo (50) o successiva al trattamento medico (51). È stato al riguardo supposto che l'uso di fibrinolitici possa aumentare l'adesività delle loculazioni e rendere più difficoltose le procedure della VATS (48).

Non esistono criteri sicuri che indichino preferenze tra trattamento medico o chirurgico. In uno studio retrospettivo di confronto le procedure mediche sono risultate superiori relativamente a vari parametri, compresi i costi (52). Nell'unico studio controllato di confronto tra urokinasi e VATS in età pediatrica non sono state evidenziate differenze nei risultati, ma i minori costi collegati alla terapia fibrinolitica inducono a preferire questa tecnica come scelta iniziale (53). I sostenitori del trattamento fibrinolitico (54) sottolineano che l'insuccesso nel bambino è molto basso (circa il 9%) e che un approccio chirurgico precoce sottoporrebbe molti bambini a un intervento invasivo senza un'effettiva necessità. I sostenitori dell'opzione chirurgica ritengono invece che l'intervento non comporta rischi aggiuntivi per un bambino comunque sottoposto all'anestesia generale per l'inserzione di un drenaggio. Le abitudini locali e la disponibilità della chirurgia toracica giocano inevitabilmente un ruolo rilevante nelle soluzioni adottate nei vari centri. Indipendentemente dalle scelte

iniziali, il fallimento della terapia medica deve comunque indurre a considerare tempestivamente la soluzione chirurgica del problema. In tal caso, la VATS dovrebbe essere preferita alla toracotomia in quanto riduce i tempi di drenaggio e di permanenza in ospedale (55), mentre la toracotomia andrebbe riservata nelle forme più avanzate e/o complicate (56).

Concettualmente, di fronte a un bambino con versamento parapneumonico bisognerebbe ricordare che il processo è di per sé evolutivo e che il trattamento deve essere adeguato allo stadio della malattia. Non essendo disponibili precise Linee Guida, le scelte terapeutiche andrebbero valutate sempre su base individuale e condivise con un team multidisciplinare (57).

Evoluzione

La prognosi dei bambini con empiema è di solito buona e la maggior parte dei pazienti ha un recupero clinico e funzionale completo, indipendentemente dal trattamento eseguito. In particolare, la persistenza radiografica dell'ispessimento pleurico non deve preoccupare in quanto il quadro si normalizza solitamente dopo mesi (Figura 2) (29). Studi a lungo termine hanno segnalato una modesta e transitoria riduzione della funzionalità polmonare, sia di tipo restrittivo (58) che ostruttivo (59), ma la *restitutio ad integrum* è generalmente completa nel corso degli anni.

Polmonite necrotizzante

La polmonite necrotizzante, originariamente individuata in adulti con condizioni predisponenti, è stata ripetutamente descritta negli ultimi anni in



Figura 2 Empiema pleurico: evoluzione favorevole alla radiografia del torace. a) al ricovero; b) dopo un mese; c) dopo due mesi.

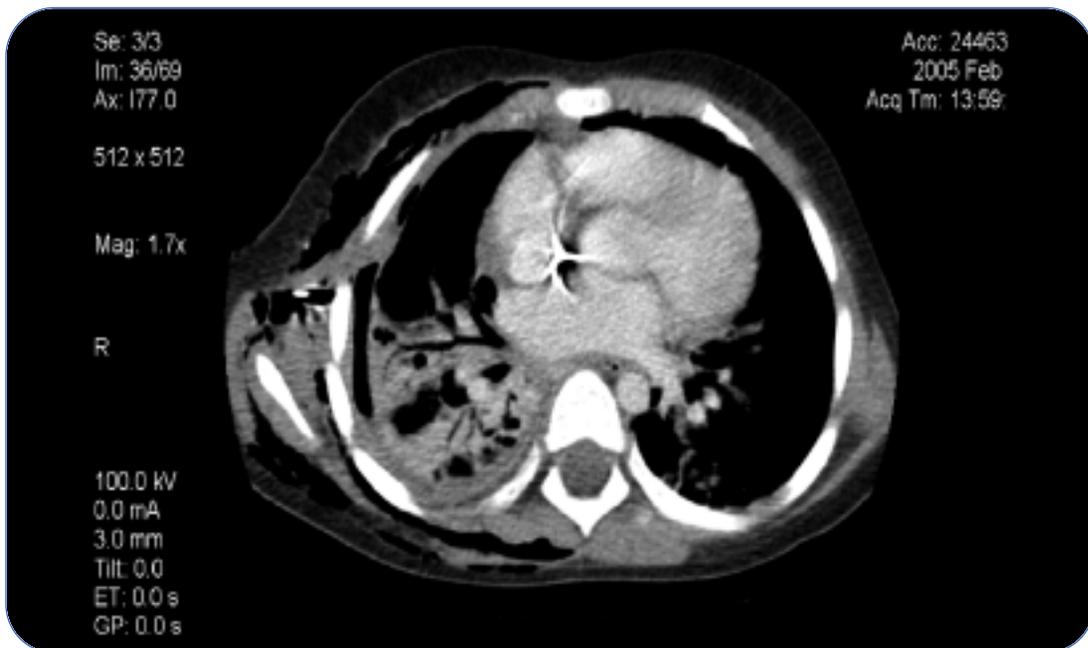


Figura 3 Polmonite necrotizzante: esteso danno parenchimale del polmone destro alla TC torace.

bambini sani con particolare attenzione agli aspetti anatomopatologici (60), di laboratorio (61), clinici (62, 63) e radiologici (64).

Così come per l'empima, lo pneumococco costituisce l'agente eziologico più frequentemente in causa. Tuttavia alcuni studi hanno recentemente enfatizzato il ruolo emergente del *Mycoplasma pneumoniae* (65) e dello *Staphylococcus aureus* produttore di leucocidina Pantone-Valentine (PPSA) (66) nella genesi delle polmoniti necrotizzanti rapidamente progressive. A causa della loro affinità verso il collagene di tipo I e IV e la lamina, questi particolari ceppi di stafilococco mostrano un'elevata capacità di ledere l'epitelio delle vie aeree, soprattutto se la membrana basale è danneggiata da una precedente infezione virale (67). Il meccanismo patogenetico delle polmoniti necrotizzanti è ancora poco chiaro, ma è probabilmente correlato all'occlusione trombotica dei capillari alveolari nella sede della flogosi, che esita in ischemia e necrosi parenchimale (64). Quando la necrosi interviene, il processo progredisce rapidamente con distruzione di tessuto e formazione di bolle intraparenchimali, anche in presenza di un'appropriate terapia antibiotica. In casi particolarmente aggressivi il processo può estendersi fino allo spazio pleurico ed esitare in una fistola broncopleurica. Nella fase iniziale la necrosi cavitaria può non essere apprezzabile alla radiografia del torace, ma la TC

è in grado di rivelare precocemente il danno parenchimale (Figura 3) (68-70). La maggiore sensibilità diagnostica della TC è dimostrata dall'evidenza di lesioni radiografiche solo nel 59% (64) e nel 22% (69) dei casi di polmonite necrotizzante accertati alla TC sulla base di criteri definiti (64).

Trattamento

Non esiste un accordo generale sul trattamento da adottare in corso di polmonite necrotizzante, con la terapia medica e la chirurgia radicale ai due estremi delle scelte. Differentemente dall'adulto, il trattamento esclusivo con antibiotici a largo spettro ha un'alta percentuale di successo nel bambino, con completo recupero del polmone anche in caso di grave interessamento parenchimale (65). Il risultato radiologico è talora sorprendente, con graduale scomparsa dell'opacità e assenza di cicatrici residue (64). Un drenaggio dovrà comunque essere applicato in caso di versamento pleurico o pneumotorace concomitante.

La VATS è stata utilizzata con efficacia nei casi che non rispondono al trattamento conservativo e può costituire una valida alternativa terapeutica, in particolare se è presente empiema (71, 72). L'intervento toracoscopico consente infatti di drenare l'empima, eseguire l'ablazione delle aree necrotiche e eventualmente suturare piccole fistole broncopleuriche. La fibrinolisi intrapleurica

costituisce invece un potenziale rischio nelle polmoniti necrotizzanti, in quanto l'interruzione del sigillo fibrinoso nella pleura può favorire la perdita di aria da zone periferiche necrotiche del polmone (73). Casi particolarmente gravi possono richiedere la *resezione parziale del polmone*, ma nel bambino questa scelta è da valutare sempre con molta attenzione a causa di potenziali complicanze (74, 75).

Ascesso polmonare

L'ascesso polmonare è una cavità, circoscritta da parete, contenente materiale proveniente dalla necrosi suppurativa del parenchima. Classicamente gli ascessi polmonari sono distinti in primari e secondari, a seconda che si sviluppino in bambini precedentemente sani o in pazienti con fattori di rischio (ad es. immunodeficienza, predisposizione all'aspirazione, etc.). Il riscontro di un ascesso polmonare nel bambino deve comunque sempre far sospettare la presenza di malformazioni congenite (malformazione adenomatoide cistica, cisti broncogena, sequestro polmonare intralobare) sottostanti. Gli ascessi possono svilupparsi in qualsiasi parte del polmone, ma generalmente sono più frequenti a destra a causa della conformazione anatomica più verticalizzata del bronco omolaterale (76).

Lo *Staphylococcus aureus* è il microrganismo più frequentemente riscontrato, ma si possono isolare anche *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*. Nelle forme secondarie, in particolare quelle conseguenti ad aspirazione, la flora microbica è spesso mista e possono essere presenti lo *Pseudomonas aeruginosa* e germi anaerobi (73).

L'evento iniziale nello sviluppo di un ascesso è l'infezione parenchimale a cui segue una distruzione tessutale fino a quando il processo infettivo è circoscritto da tessuto fibroso. Successivamente i vasi bronchiali collaterali formano un denso plesso vascolare intorno alla cavità contribuendo alla graduale riparazione del tessuto polmonare.

Per la diagnosi di ascesso polmonare è in genere sufficiente la semplice radiografia del torace che mostra una o più aree rotondeggianti di densità omogenea, talvolta con livello idroaereo. La TC è certamente opportuna in presenza di immagini radiologiche dubbie o di fondato sospetto clinico (64). Negli altri casi il ricorso a questo esame deve essere valutato su base individuale.

Trattamento

La somministrazione endovenosa di antibiotici a largo spettro rappresenta il cardine del trattamento. L'agoaspirazione eco-guidata del materiale purulento è indicata allo scopo di identificare i microrganismi in causa (77), ma in attesa dei risultati microbiologici la scelta iniziale andrà effettuata in base alla conoscenza dei germi più frequentemente coinvolti.

La maggior parte dei pazienti guarisce con la sola terapia antibiotica. Qualora non vi sia miglioramento clinico entro 7-10 giorni, è necessario procedere al *drenaggio dell'ascesso*. L'aspirazione eco-guidata (aghi 18-22 gauge) è consigliabile per ascessi che contengono meno di 20 ml di pus, mentre il drenaggio percutaneo (cateteri pig-tail 8-10 Fr) è indicato per le raccolte maggiori, con un diametro superiore a 3 centimetri (Figura 4). Il diametro (D) della cavità ascessuale o il suo volume ($D^3/2$) possono essere stimati direttamente dalle immagini radiografiche (73, 76, 78). Il *trattamento chirurgico* di lobectomia deve essere riservato a quella minoranza di bambini che non rispondono ai trattamenti precedenti (75, 76, 78).

Pneumatocele

Il pneumatocele è una cavità cistica del polmone, ripiena d'aria e circoscritta da una parete sottile. Solitamente il pneumatocele è una complicanza di una polmonite batterica, ma in casi sporadici può essere conseguente ad un trauma toracico (79). L'evento iniziale è costituito da una necrosi alveolare e bronchiolare localizzata, a cui fa seguito la formazione progressiva di una cisti intraparenchimale per intrappolamento di aria con meccanismo a valvola (80). A causa dell'incompleto sviluppo dei pori di Kohn, il pneumatocele è più frequente nei neonati e nei bambini.

La maggior parte dei pneumatoceli complicano una polmonite da *Staphylococcus aureus*, solitamente entro la prima settimana (80). Altri patogeni più raramente coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*.

La diagnosi di pneumatocele si avvale di una semplice radiografia del torace. Nei casi dubbi la TC risulta dirimente in quanto permette di definire le dimensioni e lo spessore della parete e di identificare con accuratezza eventuali complicanze come il piopneumatocele o la fistola broncopleurica (80).

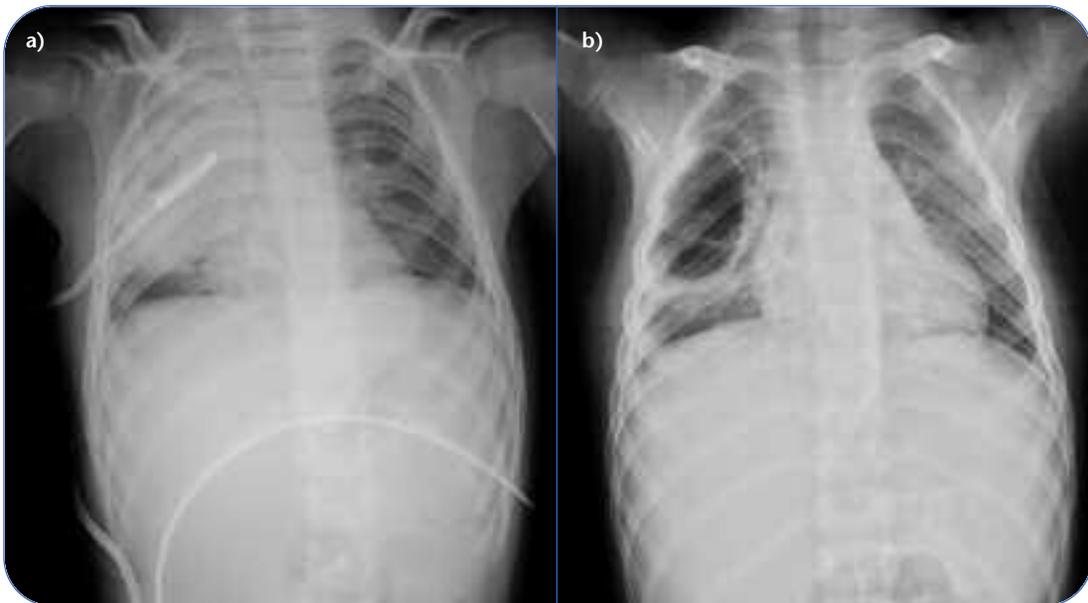


Figura 4 Ascesso polmonare: quadro radiologico prima a) e dopo drenaggio percutaneo b).

Trattamento

I pneumatoceli di piccole dimensioni (<50% dell'emitorace) di solito regrediscono spontaneamente con il miglioramento del processo infettivo. Per la totale scomparsa delle lesioni possono essere necessari diversi mesi. I pneumatoceli di dimensioni maggiori (>50% dell'emitorace) possono invece

diventare ipertesi e causare compressione delle strutture circostanti o rompersi nello spazio pleurico con conseguente pneumotorace. Nei casi di pneumatoceli di maggiori dimensioni o complicati è opportuno procedere senza indugi al drenaggio eco-guidato. L'escissione chirurgica è indicata nei rari casi resistenti ai precedenti trattamenti (80-82).

Bibliografia

1. Tan QT, Maon EO, Wald ER, et al. *Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 2002; 110: 1-6.
2. Wexler ID, Knoll S, Picard E, et al. *Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 726-734.
3. Givan DC, Eigen H. *Common pleural effusions in children*. Clin Chest Med 1998; 19: 363-371.
4. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. *Increase in incidence of childhood empyema*. Thorax 1997; 52: 932.
5. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, et al. *Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK*. Lancet 1997; 349: 402.
6. Thompson A, Reid A, Shields M, et al. *Increased incidence in childhood empyema thoracis in Northern Ireland*. Ir Med J 1999; 92: 438.
7. 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*. Clin Infect Dis 2002; 34: 434-440.
8. Buckingham SC, King MD, Miller ML. *Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001*. Paediatr Infect Dis J 2003; 22: 499-504.
9. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. *The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management*. Pediatrics 2004; 113: 1735-1740.

10. Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. *Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema.* *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 250-254.
11. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, et al. *Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* *Pediatr Infect Dis* 2006; 25: 559-560.
12. Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, et al. *Pneumococcal pleural empyemas in children.* *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1057-1063.
13. Eastham KM, Freeman R, Clark J, et al. *Clinical features, etiology and outcome of empyema in the North East of England.* *Thorax* 2004; 59: 522-525.
14. Eltringham G, Kearns A, Freeman R, et al. *Culture-negative childhood empyema is usually due to penicillin-sensitive Streptococcus pneumoniae capsular serotype 1.* *J Clin Microbiol* 2003; 41: 521-522.
15. Hamm H, Light RW. *Parapneumonic effusion and empyema.* *Eur Respir J* 1997; 10: 1150-1156.
16. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al. *Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children.* *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484-490.
17. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. *Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children.* *Thorax* 2002; 57: 438-441.
18. Harris KA, Hartley JC. *Development of a broad-range 16S ribosomal DNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service.* *J Med Microbiol* 2003; 52: 685-691.
19. Saglani S, Harris KA, Wallis C, et al. *Empyema: the use of broad-range 16S rDNA PCR for pathogen detection.* *Arch Dis Child* 2005; 90: 70-73.
20. Le Monnier A, Carbonelle E, Zahar JR, et al. *Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluation by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids.* *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1135-1140.
21. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *BTS guidelines for the management of pleural infection in children.* *Thorax* 2005; 60: 1-21.
22. King S, Thomson A. *Radiological perspectives in empyema.* *Br Med Bull* 2002; 61: 203-214.
23. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. *Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases.* *Am J Roentgenol* 1992; 159: 29-33.
24. Coley BD. *Pediatric chest ultrasound.* *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 405-418.
25. Donnelly LF, Klosterman LA. *CT appearance of parapneumonic effusions in children: findings are not specific for empyema.* *Am J Roentgenol* 1997; 169: 179-182.
26. Coote N. *Surgical vs. non-surgical management of pleural empyema.* *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001956.
27. Quadri A, Thomson H. *Pleural fluids associated with chest infection.* *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 349-355.
28. Rojas MX, Granados C. *Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004979.
29. Satish B, Bunker M, Seddon P. *Management of thoracic empyema in childhood: does the pleural thickening matter?* *Arch Dis Child* 2003; 88: 918-921.
30. Shosejov D, Bibi H, Shatzberg G, et al. *Short-term course and outcome of treatment of pleural empyema in pediatric patients: repeated ultrasound-guided needle thoracentesis vs chest tube drainage.* *Chest* 2002; 121: 836-840.
31. Pierrepoint MJ, Evans A, Morris SJ, et al. *Pigtail catheter in the treatment of empyema thoracis.* *Arch Dis Child* 2002; 87: 331-332.
32. Golladay ES, Wagner CW. *Management of empyema in children.* *Am J Surg* 1989; 158: 618-621.
33. de Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, et al. *Treatment of complicated pleural effusion with intracavitary urokinase in children.* *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 438-442.
34. Kilic N, Celebi S, Gurpinar A, et al. *Management of thoracic empyema in children.* *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 21-23.
35. Barnes NP, Hull J, Thomson AH. *Medical management of parapneumonic pleural disease.* *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 127-134.

- 36.** Wells RG, Havens PL. *Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children.* Radiology 2003; 228: 370-378.
- 37.** Thomson AH, Hull J, Kumar MR, et al. *Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema.* Thorax 2002; 57: 343-347.
- 38.** Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH, et al. *Intrapleural fibrinolytics treatment of multiloculated thoracic empyemas.* Am Thorac Surg 1994; 57: 803-814.
- 39.** Carey JA, Hamilton JRL, Spencer DA, et al. *Empyema thoracis: a role for open thoracotomy and decortication.* Arch Dis Child 1998; 79: 510-513.
- 40.** Hilliard TN, Henderson AJ, Langton Hewer SC. *Management of parapneumonic effusion and empyema.* Arch Dis Child 2003; 88: 915-917.
- 41.** Karaman I, Erdogan D, Karaman A, Cakmak O. *Comparison of close-tube thoracostomy and open thoracotomy procedures in the management of thoracic empyema in childhood.* Eur J Pediatr Surg 2004; 14: 250-254.
- 42.** Khakoo GA, Goldstraw P, Hansell DM, et al. *Surgical treatment of parapneumonic empyema.* Pediatr Pulmonol 1996; 22: 348-356.
- 43.** Kosloske AM, Cartwright KC. *The controversial role of decortication in the management of pediatric empyema.* J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 166-170.
- 44.** Merry CM, Bufo AJ, Shah RS, et al. *Early intervention by thoracoscopy in pediatric empyema.* J Pediatr Surg 1999; 34: 178-181.
- 45.** Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. *Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema.* Pediatrics 1999; 103: e63.
- 46.** Kercher KW, Attorri RJ, Hoover JD, et al. *Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema.* Chest 2000; 118: 24-27.
- 47.** Cohen G, Hjortdal V, Ricci M, et al. *Primary thoracoscopic treatment of empyema in children.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 79-83.
- 48.** Jaffè A, Cohen G. *Thoracic empyema.* Arch Dis Child 2003; 88: 839-841.
- 49.** Goldschlager T, Frawley G, Cramer J, et al. *Comparison of thoracoscopic drainage with open thoracotomy for treatment of pediatric parapneumonic empyema.* Pediatr Surg Int 2005; 21: 599-603.
- 50.** Klena JW, Cameron BH, Langer JC, et al. *Timing of video-assisted thoracoscopic debridement for pediatric empyema.* J Am Coll Surg 1998; 187: 404-408.
- 51.** Doski JJ, Lou D, Hicks BA, et al. *Management of parapneumonic collections in infants and children.* J Pediatr Surg 2000; 35: 265-268.
- 52.** Gates RL, Hogan M, Weinstein S, et al. *Drainage, fibrinolytics, or surgery: a comparison of treatment options in pediatric empyema.* J Pediatr Surg 2004; 39: 1638-1642.
- 53.** Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. *Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 110-111.
- 54.** Sit SC, Cohen G, Jaffè A. *Urokinase in the treatment of childhood empyema.* Thorax 2003; 58: 93-94.
- 55.** Subramanian R, Joseph VT, Tan GM, et al. *Experience with video-assisted thoracoscopic surgery in the management of complicated pneumonia in children.* J Pediatr Surg 2001; 36: 316-319.
- 56.** Fraga JC, Kim P. *Surgical treatment of parapneumonic pleural effusion and its complications.* J Pediatr 2002; 78: 161-173.
- 57.** Gagliardini R, Martino A, Fabrizzi G, et al. *The management of pleural empyema in children: where do we stand?* Ital J Pediatr 2004; 30: 210-217.
- 58.** McLaughlin FJ, Goldmann DA, Rosenbaum DM, et al. *Empyema in children: clinical course and long-term follow-up.* Pediatrics 1984; 73: 587-593.
- 59.** Redding GJ, Walund L, Walund D, et al. *Lung function in children following empyema.* Am J Dis Child 1990; 144: 1337-1342.
- 60.** Hsieh Y-C, Hsiao C-H, Tsao P-N, et al. *Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene.* Pediatr Pulmonol 2006; 41: 623-629.

- 61.** Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, et al. *Necrotizing pneumonia in children*. Acta Paediatr 2004; 93: 1172-1177.
- 62.** McCarthy VP, Patamasuon P, Gaines T, et al. *Necrotizing pneumococcal pneumonia in children*. Pediatr Pulmonol 1998; 28: 217-221.
- 63.** Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, et al. *Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by Streptococcus pneumoniae in children in Taiwan*. Clin Infect Dis 2004; 38: 830-835.
- 64.** Donnelly LF, Klosterman LA. *Cavitary necrosis complicating pneumonia in children: sequential findings on chest radiography*. Am J Roentgenol 1998; 171: 253-256.
- 65.** Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, et al. *Necrotizing pneumoniae caused by Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: report of five cases and review of the literature*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 564-567.
- 66.** Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. *Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients*. Lancet 2002; 359: 753-759.
- 67.** de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, et al. *Staphylococcus aureus isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin*. J Infect Dis 2004; 190: 1506-1515.
- 68.** Donnelly LF, Klosterman LA. *The yield of CT of children who have complicated pneumonia and non-contributory chest radiography*. Am J Roentgenol 1998; 170: 1627-1631.
- 69.** Kosucu P, Ahmetoglu A, Cay A, et al. *Computed tomography evaluation of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia*. Australas Radiol 2004; 48: 318-323.
- 70.** Tan Kendrick AP, Ling H, Subramaniam R, et al. *The value of early CT in complicated childhood pneumonia*. Pediatr Radiol 2002; 32: 16-21.
- 71.** Kalfa N, Allal H, Lopez M, et al. *An early thoracoscopic approach in necrotizing pneumoniae in children: a report of three cases*. J Laparoendosc Adv Surg Tech 2005; 15: 18-22.
- 72.** Suchar AM, Zureikat AH, Glynn L, et al. *Ready for the frontline: is early thoracoscopic decortication the new standard of care for advanced pneumonia with empyema?* Am Surg 2006; 72: 688-692.
- 73.** Hoffer FA, Bloom DA, Colin AA, et al. *Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy*. Pediatr Radiol 1999; 29: 87-91.
- 74.** Cowles LA, Lelli Jr JL, Takayasu J, et al. *Lung resections in infants and children with pulmonary infections refractory to medical therapy*. J Pediatr Surg 2002; 37: 643-647.
- 75.** Ayed AK, Al-Rowayeh A. *Lung resection in children for infectious pulmonary diseases*. Pediatr Surg Internat 2005; 10: 1485-1487.
- 76.** Yen C-C, Tang R-B, Chen S-J, et al. *Pediatric lung abscess: a retrospective review of 23 cases*. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 45-49.
- 77.** Pena Grinan N, Munoz Lucena F, Vargas Romero J, et al. *Yield of percutaneous needle lung aspiration in lung abscesses*. Chest 1990; 97: 69-74.
- 78.** Chan PC, Huang LM, Wu PS, et al. *Clinical management and outcome of childhood lung abscess: a 16-year experience*. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38: 183-188.
- 79.** Schimpl G, Schneider U. *Traumatic pneumatoceles in an infant: case report and review of the literature*. Eur J Pediatr Surg 1996; 6: 104-106.
- 80.** Imamoglu M, Cay A, Kosucu P, et al. *Pneumatoceles in postpneumonic empyema: an algorithmic approach*. J Ped Surg 2005; 40: 1111-1117.
- 81.** Kunyoshi V, Cataneo DC, Cataneo AJ. *Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children*. Pediatr Surg Int 2006; 22: 186-190.
- 82.** Zuhdi MK, Spear RM, Worthen HM, et al. *Percutaneous catheter drainage of tension pneumatocele, secondarily infected pneumatocele, and lung abscess in children*. Crit Care Med 1996; 24: 330-333.

Eugenia Bruzzese, Andrea Lo Vecchio, Luca Rosario Assante, Alfredo Guarino

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

Epidemiologia e diagnosi dell'infezione tubercolare in età pediatrica

Epidemiology and diagnosis of tuberculosis in children

Parole chiave: tubercolosi, lavaggio gastrico, reazione intradermica, vaccinazione BCG

Key words: tuberculosis, gastric lavage, intradermal reaction, BCG vaccination

Riassunto. La tubercolosi è ancora oggi una delle 10 cause più frequenti di morte nel mondo; è una malattia infettiva sostenuta da *Mycobacterium tuberculosis*, che si trasmette per via aerea e può dare seguito a forme polmonari e forme extrapulmonari di malattia. L'andamento è subdolo, le manifestazioni cliniche possono essere aspecifiche, almeno in una prima fase, con conseguente ritardo nella diagnosi. La diagnosi di tubercolosi si avvale oltre che di criteri clinici, dell'intradermoreazione di Mantoux, di indagini radiografiche e si basa sul riscontro microbiologico del *Mycobacterium*. La diagnosi microbiologica presenta notevoli limiti legati alla raccolta del campione biologico, ai lunghi tempi di coltura e all'elevata frequenza di casi negativi all'esame microscopico. Ne consegue che la diagnosi di caso certo di tubercolosi, su base microbiologica, è difficile e possibile solo nel 50-60% dei casi. Per tale motivo la definizione di caso di tubercolosi è stata allargata a tutti i casi Mantoux-positivi con criteri clinici altamente sospetti, in cui si decida di iniziare un trattamento specifico anche in assenza del riscontro microbiologico del *Mycobacterium*. Negli ultimi anni sono state introdotte nuove tecniche diagnostiche per aumentare la sensibilità e la rapidità della diagnosi.

Scopo di questo lavoro è di valutare e confrontare le principali strategie diagnostiche della tubercolosi in età pediatrica con particolare riferimento ai limiti della diagnostica tradizionale e all'utilità dei nuovi approcci diagnostici, in particolare della biologia molecolare e dei test immunologici. Viene inoltre sottolineata l'importanza di riconoscere le condizioni in cui sospettare l'infezione, ridurre i casi di malattia potenzialmente contagiosa ed attuare adeguate misure di profilassi.

Accettato per la pubblicazione il 10 gennaio 2007.

Corrispondenza: Prof. Alfredo Guarino, Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II", Via S. Pansini 5, 80131 Napoli; e-mail: alfguari@unina.it

Importanza del problema

A partire dagli anni Ottanta è stato osservato un arresto della diminuzione progressiva dei casi di Tubercolosi in tutti i paesi del mondo ed in particolare nei paesi industrializzati. L'Organizzazione mondiale della Sanità ha stimato che negli anni '90 si sono verificati nel mondo 90 milioni di nuovi casi di tubercolosi, con 30 milioni di morti. Nel solo 1999 ci sono stati 9 milioni di nuovi casi di cui il 30-40% in forma altamente contagiosa. Il 63% delle notifiche proveniva dall'Asia, il 17% dall'Africa sub-Sahariana, la regione con la più elevata incidenza di TB nel mondo, il 6% dall'America ed il

10% dall'Europa (1, 2). Dei 9 milioni di nuovi casi, il 40% circa era di pertinenza pediatrica. Questo rende immediatamente evidente l'impatto che la tubercolosi ha sulla morbilità infantile nel mondo. I fattori associati al riemergere della tubercolosi sono stati i seguenti:

1. l'epidemia di infezione da Virus dell'immunodeficienza umana (HIV);
2. l'aumento dell'immigrazione da paesi endemici;
3. l'abolizione delle infrastrutture e delle procedure specificamente deputate al controllo della tubercolosi;

4. l'aumento dei ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* resistenti alla terapia.

La distribuzione della ricchezza nei vari paesi del mondo coincide in maniera impressionante con la distribuzione della tubercolosi, confermando che la povertà continua ad essere il principale fattore responsabile dell'elevata incidenza di tubercolosi. Nelle ultime decadi l'epidemia di AIDS ha notevolmente complicato il controllo della malattia tubercolare e le due infezioni sono diventate la causa principale di morte in molti paesi del mondo. Proprio per questo la WHO nel 2000 ha lanciato il programma mondiale StopTB che si prefigge, attraverso la collaborazione di numerose organizzazioni internazionali e l'adozione di standard diagnostico-terapeutici, di bloccare la pandemia tubercolare.

Anche in Italia si è assistito dopo gli anni '80 ad un aumento dei casi di tubercolosi. Tuttavia nell'ultimo decennio i dati che provengono dal Sistema di Notifica della Tubercolosi del Ministero della Salute indicano che l'incidenza della TB è in costante discesa passando da 10 casi/100.000 abitanti nel 1995 a poco più di 7 casi/100.000 abitanti nel 2004 con un decremento pari a circa il 23%. Ciò pone il nostro paese tra quelli a bassa prevalenza. Il 75% circa dei casi notificati è rappresentato da forme polmonari mentre il 25% da forme extrapolmonari, che fino a 50 anni fa rappresentavano solo il 2% dei casi segnalati. La classe di età più colpita è quella degli ultrasessantacinquenni anche se si registra un costante aumento nella classe di età compresa tra i 15 ed i 24 anni. Non si sono invece verificate significative modifiche nell'incidenza in età pediatrica (con un'incidenza pari a 2 casi/100.000 abitanti). Da segnalare un costante e significativo aumento di casi di TB nei "cittadini non italiani" che sono passati dal 22% di tutti i casi di notifica nel 1999 al 39% nel 2004.

Peculiarità della tubercolosi in età pediatrica

La tubercolosi in età pediatrica ha connotazioni specifiche che la differenziano da quella dell'adulto (3) e che sono riportate in *tabella 1*.

In particolare, l'infezione tubercolare tende ad evolvere più frequentemente e più rapidamente in malattia. Si ritiene che il rischio di malattia sia pari al 40% dei casi di infezione in età pediatrica e tale rischio è massimo (60-85%) nei 12 mesi successivi all'infezione. Infatti la malattia tubercolare nel bambino, in particolare in età prescolare, è generalmente

Tabella 1 Peculiarità della tubercolosi in età pediatrica.

Maggiore tendenza all'evoluzione dell'infezione in malattia
Decorso più rapido della malattia
Alta incidenza di forme extrapolmonari
Bassa incidenza di forme cavitari
Radiologia aspecifica/atipica
Minore massa batterica
Elevata frequenza in associazione con immunodeficienze
Alta incidenza di energia cutanea
Incapacità del bambino a espettorare
Invasività del lavaggio broncoalveolare

una manifestazione diretta dell'infezione (tubercolosi primaria), piuttosto che il risultato di una tardiva comparsa di sintomi di un'infezione contratta molto tempo prima (tubercolosi post-primaria, tipica dell'adulto). Il rischio di malattia è particolarmente elevato in presenza di immunodepressi. La diagnosi precoce di infezione tubercolare è essenziale nei bambini immunodepressi per instaurare una terapia precoce ed evitare le gravi conseguenze della malattia. Un'altra caratteristica peculiare della tubercolosi in età pediatrica è quella del polimorfismo clinico. Infatti le manifestazioni di tubercolosi extrapolmonare (tubercolosi atipica) sono di gran lunga più frequenti nel bambino rispetto all'adulto. Anche la radiologia è poco specifica in pediatria. Il bambino, che è ad alto rischio di malattia, è invece relativamente poco contagioso. L'incidenza di forme polmonari aperte è molto bassa e questo rende particolarmente difficile la diagnosi microbiologica per la minore carica batterica che è associata, in un'elevata percentuale di casi, alla negatività dell'esame colturale dell'espettorato.

Stadiazione della tubercolosi e definizione di caso

La definizione di infezione e/o malattia tubercolare, a prescindere dall'età del soggetto, è difficile essendo sostanzialmente condizionata dalla presenza di fattori di rischio socio-demografico, e manifestazioni cliniche estremamente polimorfe. Tutto ciò porta ad un approccio stocastico basato cioè sulla probabilità di identificare in modo appropriato lo status del paziente-bambino e di instaurare le opportune strategie assistenziali. La differenziazione tra infetto e malato è più difficile nel bambino rispetto all'adulto. Esistono infatti per

lo meno 3 diverse definizioni dello stato di infezione/ malattia tubercolare (Tabella 2):

1. la definizione generale di tubercolosi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che differenzia i casi certi o possibili ed include tra questi ultimi "qualunque soggetto a cui per qualunque motivo sia prescritta una terapia antitubercolare" (4);

2. la definizione dell'OMS di tubercolosi polmonare, come sospetta, probabile o confermata sulla base della presenza di fattori di rischio, sintomi clinici e test diagnostici;

3. la definizione in relazione al tipo di "contatto" con il Micobatterio tubercolare che classifica il bambino come esposto, con infezione tubercolare latente (precedentemente definito "infetto") o malato (5).

In tutti i casi si tratta di definizioni operative, inevitabilmente generali, ma utili per stabilire strategie diagnostiche e terapeutiche. Le implicazioni di queste definizioni sono importanti, perché riconoscono la

concreta possibilità che la diagnosi non sia sempre certa ed ammettono il trattamento dei casi dubbi.

Quando sospettare la tubercolosi

Sospetto demografico socio-economico

Le condizioni socio-igienico-sanitarie rappresentano, ancora oggi, una delle più importanti cause di diffusione dell'infezione tubercolare. In particolare i fattori che influenzano maggiormente il rischio di infezione sono rappresentati da:

- contatto con pazienti affetti da tubercolosi contagiosa;
- provenienza da aree geografiche ad alta endemia (Asia, Africa, America Latina ed Est Europa);
- storia di viaggi in paesi ad alta endemia;
- infezione da HIV;
- istituzionalizzazione del bambino;
- malnutrizione;
- uso di droghe.

Tabella 2 Definizione di caso di tubercolosi (WHO).

Caso definitivo		Caso non definitivo	
Positività della coltura		Segni e/o sintomi clinico-radiologici compatibili	
Positività dell'esame batterioscopico (se coltura non disponibile)		Decisione di effettuare un trattamento antitubercolare	
Classificazione di tubercolosi in età pediatrica (AAP)			
Esposto	<i>Bambino ad alto rischio di tubercolosi</i> - esposto ad adulti con tubercolosi attiva e/o HIV - proveniente da aree a rischio - in condizioni socioeconomiche disagiate - immunodepresso o HIV+ - con malattie croniche		
Infezione latente	<i>Bambino con test alla tubercolina positivo senza segni o sintomi di malattia</i>		
Malato	<i>Bambino con test alla tubercolina positivo e segni radiologici e/o clinici di malattia</i>		
Linee Guida per la diagnosi di tubercolosi nel bambino (WHO)			
Tubercolosi sospetta	<i>Bambino malato con storia di contatto con un caso confermato di tubercolosi polmonare</i> Ogni bambino con - incompleta guarigione dopo morbillo o pertosse - perdita di peso, tosse e wheeze che non risponde alla terapia antibiotica - un pacchetto linfonodale superficiale non dolente		
Tubercolosi probabile	<i>Caso sospetto con una delle seguenti condizioni:</i> - intradermoreazione positiva (>10 mm) - quadro radiografico suggestivo - quadro istologico suggestivo su materiale biotico - risposta favorevole alla terapia antitubercolare		
Tubercolosi confermata	<i>Ritrovamento di bacilli tubercolari tramite microscopia o coltura da secrezioni o tessuti</i> <i>Identificazione del micobatterio tubercolare dalle caratteristiche della coltura</i>		

I pazienti esposti ad uno di questi fattori di rischio devono essere sottoposti ad un primo screening attraverso l'esecuzione della Mantoux.

Sospetto clinico

Le situazioni cliniche più frequentemente legate alla tubercolosi nella pratica pediatrica sono le seguenti:

1. il bambino che nel corso di uno screening, effettuato per qualsiasi motivo, sia risultato positivo all'intradermoreazione. In questa situazione spesso non vi sono segni clinici evidenti di malattia e il dilemma risiede nella classificazione del bambino come infetto o malato, al fine di iniziare un trattamento appropriato;

2. il bambino con malattia polmonare ed evidenza di infezione tubercolare (Mantoux positiva o presenza di fattori di rischio, ad esempio genitori infetti). In *figura 1* sono rappresentati alcuni quadri radiografici di riscontro frequente in età pediatrica. È necessario sottolineare che anche dal punto di vista prettamente radiografico esiste un ampio spettro di presentazione che va dai quadri più tipici di polmonite lobare, a quadri del tutto atipici o addirittura ad un reperto radiografico negativo (falsa negatività) che può raggiungere il 10% dei casi. Le forme cavarie o cosiddette "aperte" sono sicuramente più rare rispetto a quanto descritto

nell'adulto (6); in *figura 1* sono rappresentati alcuni quadri radiografici di riscontro frequente in età pediatrica.

3. il bambino Mantoux-positivo con linfadenomegalia laterocervicale (*Figura 2*). In questa situazione la positività della Mantoux può essere falsa poiché la linfadenomegalia laterocervicale associata a intradermoreazione positiva è nella stragrande maggioranza dei casi il risultato di un'infezione da micobatteri atipici. D'altra parte una linfadenomegalia laterocervicale, ancorché raramente, può essere una manifestazione clinica di linfoma, ponendo il problema di diagnosticarne con precisione la natura neoplastica o infettiva con conseguenze di drammatica importanza sul piano terapeutico e prognostico. In questi casi la diagnosi differenziale tra infezione tubercolare e micobatteriosi atipica dipende dalle indagini microbiologiche in quanto la terapia antibiotica spesso non dà risultati utili al corso della diagnosi. Più raramente è possibile che il paziente presenti come manifestazione di malattia una tubercolosi ossea, un interessamento meningeo, una localizzazione cutanea. Si tratta di forme difficili da diagnosticare, gravate da un'elevata mortalità e da un elevato rischio di esiti a distanza perché spesso l'eziologia tubercolare viene sottostimata.

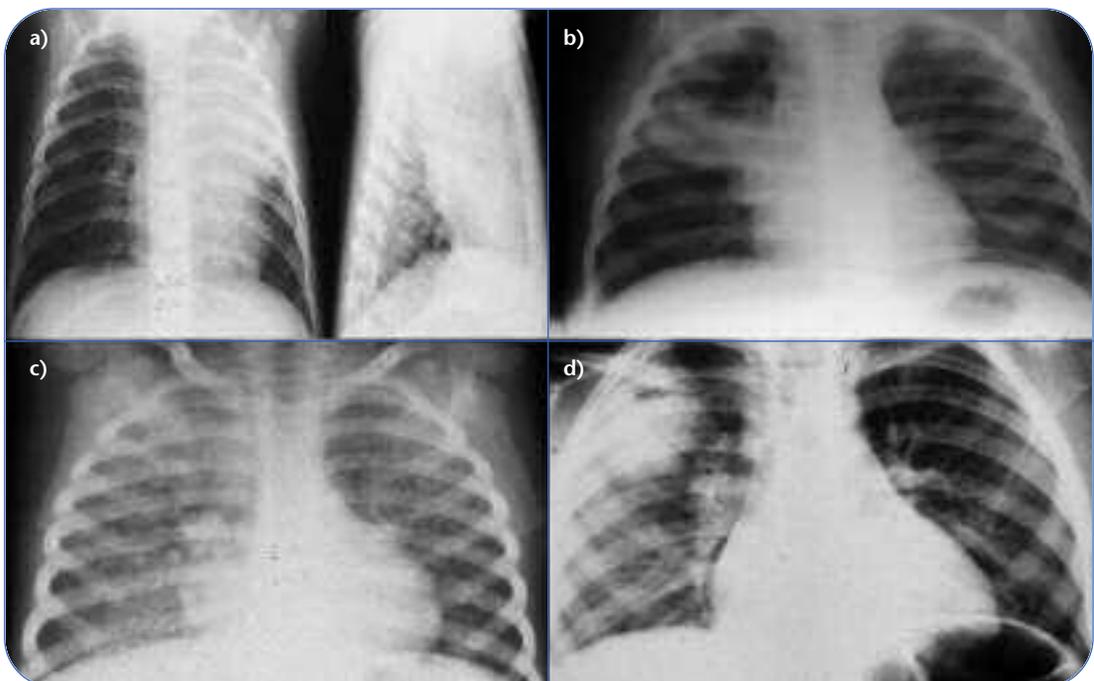


Figura 1 Differenti quadri radiografici di presentazione della TBC polmonare in età pediatrica. **a)** estesa opacità del lobo superiore sinistro; **b)** linfadenopatia ilare e opacità lobo medio destro; **c)** miliare tubercolare; **d)** caverna tubercolare del lobo superiore destro.



Figura 2 Linfoadenopatia laterocervicale tubercolare.

Sospetto immunologico

Il bambino con immunodeficienza rappresenta un soggetto a rischio elevato non solo di infezione ma anche di malattia tubercolare. La diagnosi di tubercolosi è resa ancora più difficile poiché generalmente il bambino con immunodeficienza ha una Mantoux negativa. D'altronde l'infezione è, da un lato, più facile da diagnosticare sul piano strettamente microbiologico (in ragione dell'elevata carica batterica), dall'altro, l'urgenza clinica è maggiore rispetto all'infezione nel bambino immunocompetente. La diagnosi eziologica è particolarmente difficile, poiché i sintomi, i segni e i quadri radiologici delle pneumopatie infettive associate ad immunodeficienza sono tra loro largamente sovrapponibili, ed è virtualmente impossibile discriminare con certezza tra infezioni da micobatteri tipici o atipici, infezione da parassiti come *Pneumocystis carinii* e infezioni virali, come *Cytomegalovirus*.

Diagnosi di tubercolosi

Gli strumenti per la diagnosi di tubercolosi sono rappresentati dall'intradermoreazione di Mantoux, metodiche microbiologiche e recentemente test immunologici. La disponibilità di nuovi e più complessi strumenti richiede capacità e conoscenze specifiche tipiche dei centri di riferimento. È quindi compito del pediatra di famiglia identificare il bambino a rischio e iniziare l'iter diagnostico in collaborazione con centri specializzati. Poiché la tubercolosi è un'infezione cronica, il pediatra di famiglia deve essere in grado di seguire nel tempo

il paziente ed è quindi opportuno conoscere gli strumenti diagnostici classici e quelli innovativi.

L'intradermoreazione secondo Mantoux

Si esegue iniettando 5 unità di tubercolina purificata sulla faccia volare dell'avambraccio a cui segue la lettura attraverso l'accurata misurazione dell'infiltrato (non dell'eventuale eritema) eseguita tra le 48 e le 72 ore dopo l'inoculazione (Figura 3). L'intradermoreazione di Mantoux può essere considerata negativa se il suo diametro longitudinale risulta inferiore ai 5 mm. Secondo le Linee Guida dell'Accademia Americana di Pediatria, le reazioni superiori a 5 mm vanno interpretate alla luce di alcuni elementi epidemiologici e clinici del paziente che rappresentano fattori di rischio per la progressione di malattia (Tabella 3). La legge italiana stabilisce però che, indipendentemente dalle condizioni cliniche del soggetto, va considerata positiva, e quindi notificata, qualsiasi reazione di Mantoux che risulti superiore a 5 mm.

La sensibilità e specificità della Mantoux dipendono in larga misura dall'epidemiologia locale. La sensibilità del test nella popolazione con normale risposta immunologica è vicina al 100%, anche in caso di infezione latente. Tuttavia, una Mantoux negativa non esclude con certezza un'infezione tubercolare. Circa il 10% dei soggetti con coltura positiva per *Mycobacterium tuberculosis* ha una Mantoux negativa almeno inizialmente. La maggior parte di questi bambini diviene positiva in modo transitorio in corso di trattamento e ciò suggerisce la possibilità di un'immunosoppressione secondaria all'infezione,



Figura 3 Modalità di esecuzione dell'intradermoreazione di Mantoux. La Mantoux va effettuata attraverso l'introduzione per via intradermica sulla superficie volare dell'avambraccio di 5U di PPD. Dopo 48-72 ore si effettua la misurazione del diametro longitudinale dell'indurimento dermico (e non dell'eritema) con il calibro di Vernier. Il diametro è delimitato dall'interruzione di un tratto di penna in presenza dello scalino che segnala l'indurimento.

Tabella 3 Interpretazione della Mantoux secondo l'American Academy of Pediatrics.

Positività ≥ 5 mm
Bambini in contatto con casi contagiosi di TBC
Bambini con sospetta malattia tubercolare
Bambini immunodepressi o con HIV
Positività ≥ 10 mm
Bambini ad alto rischio di malattia disseminata (età <4 anni, malattie croniche)
Bambini con aumentato rischio di esposizione ambientale
Positività ≥ 15 mm
Bambini di età >4 anni senza fattori di rischio

responsabile di anergia. Infatti molti di questi bambini sono negativi anche verso antigeni di altri microrganismi (ad esempio la candida).

Va tenuto rigorosamente presente che l'intradermoreazione diviene positiva dopo un tempo compreso tra 2 e 12 settimane dopo l'infezione iniziale.

D'altra parte esistono falsi positivi, spesso legati a cross reazioni con micobatteri non tubercolari o a vaccinazione antitubercolare effettuata in precedenza (tipicamente bambini extracomunitari adottati). In una popolazione a bassa prevalenza di tubercolosi la Mantoux ha un'alta specificità, ma risulta comunque un discreto numero di falsi positivi, per l'elevata incidenza di micobatteriosi atipiche.

L'intradermoreazione è sufficiente per la diagnosi di tubercolosi polmonare se la clinica e la radiologia sono compatibili ed è stata identificata l'origine del contagio (ad esempio un genitore, spesso ignaro della sua malattia). Per questo è obbligatoria la ricerca della sorgente di infezione (*case tracking*), da effettuarsi sui contatti intrafamiliari e in ambiente scolastico.

Il *tine test* è stato largamente utilizzato per lo screening, in ragione della facilità di esecuzione. Si tratta però di un test poco standardizzato, la cui interpretazione è fortemente problematica e che presenta un elevato numero di falsi positivi. Complessivamente è un test da non utilizzare, né per la diagnostica clinica, né per screening. Autorevoli società scientifiche e istituzioni mediche ne sconsigliano apertamente qualunque applicazione (7, 8).

Diagnosi microbiologica

Microbiologia standard

La ricerca microbiologica dovrebbe essere sempre effettuata in un bambino in cui si sospetta una malattia tubercolare, sia per la conferma definitiva della eziologia, sia per disporre dello spettro di suscettibilità agli antibiotici. In particolare la diagnosi microbiologica è essenziale nei bambini per i quali non siano state identificate le fonti di contagio, per quelli con tubercolosi extrapolmonare, per gli immunodeficienti e per i bambini in cui il contagio è avvenuto da parte di portatori di micobatteri resistenti ai farmaci.

Qualunque materiale biologico può essere utilizzato per la ricerca di micobatteri. Nel caso di tubercolosi polmonare la ricerca può essere eseguita sull'espettorato e sull'aspirato gastrico. Quest'ultimo viene raccolto con un sondino al mattino prima che il bambino si alzi dal letto, per evitare i movimenti peristaltici e la progressione lungo il tratto digerente delle secrezioni respiratorie accumulate durante il sonno. L'aspirato gastrico dovrebbe essere raccolto per 3 giorni consecutivi. In condizioni ottimali tale procedura risulta positiva nel 30-50% dei casi, con picchi intorno al 70% in piccoli lattanti. Si tratta di una procedura relativamente invasiva, problematica e complicata, ma per anni ha rappresentato la metodica di scelta per l'identificazione microbiologica del *Mycobacterium* nel bambino. Molti degli studi che considerano l'accuratezza diagnostica dell'aspirato gastrico sono stati condotti nello scorso decennio in paesi in via di sviluppo, su popolazioni con un alta percentuale di bambini malnutriti, per questo motivo la loro applicabilità in paesi a bassa prevalenza può risultare discutibile (9, 10).

La ricerca del Micobatterio sull'espettorato risulta condizionata dall'età del paziente, il bambino sotto i 6 anni di vita difficilmente espettora e spesso è necessario effettuare nebulizzazione con soluzione salina ipertonica per ottenere materiale idoneo (espettorato indotto). Tale metodica ha mostrato una resa diagnostica (87%) superiore a quella dell'aspirato gastrico, per cui viene attualmente raccomandata come prima scelta in pazienti non ancora in grado di espettorare (11).

Il BAL è indicato solo in condizioni particolari trattandosi di metodica invasiva e che non mostra un tasso di positività maggiore al lavaggio gastrico.

La microbiologia tradizionale include l'esame microscopico diretto con colorazione di Ziehl-Neelsen e

l'esame colturale con l'utilizzo di terreni solidi (Lowenstein-Jensen o altri) o liquidi.

L'esame microscopico diretto utilizza la caratteristica dei micobatteri di ritenere coloranti anche dopo trattamento con soluzioni acido-alcoliche. È il primo esame che viene effettuato su qualunque campione biologico ed ha il vantaggio di evidenziare nel giro di meno di un'ora la presenza di micobatteri. È poco sensibile, poiché è necessaria una carica batterica pari ad almeno 5000-10.000 batteri/ml di campione biologico e non distingue tra micobatteri tipici ed atipici.

La coltura è il metodo standard per la diagnosi eziologica e, in condizioni ottimali, è positiva con una carica batterica fino a 10-100 microrganismi. La risposta della coltura tradizionale richiede da 3 a 8 settimane, un tempo eccessivo per le necessità assistenziali del paziente pediatrico. Inoltre la positività della microbiologia tradizionale è di gran lunga inferiore nei bambini rispetto agli adulti.

Un'importante evoluzione della coltura è costituita dall'uso di terreni liquidi selettivi. Il sistema radiometrico identifica in modo specifico le specie appartenenti al complesso del *M. tuberculosis* (12), permettendo di eseguire anche la prova di sensibilità ai farmaci, con un'eccellente correlazione con le prove di tipo convenzionale. Il maggior vantaggio del metodo radiometrico consiste nella riduzione a 1-3 settimane dei tempi di risposta. I limiti di questa metodica sono il costo elevato, l'uso di isotopi radioattivi e l'incapacità di rilevare colture miste o di esaminare la morfologia della colonia.

Biologia molecolare

I limiti della batteriologia convenzionale hanno stimolato l'applicazione di nuove tecniche diagnostiche sensibili ed in grado di ottenere risultati in tempi significativamente più brevi rispetto alla coltura tradizionale.

La *polymerase chain reaction* (PCR) permette l'identificazione di sequenze genomiche direttamente dal materiale biologico, consentendo, anche in presenza di una carica batterica fortemente ridotta, l'identificazione specifica del microrganismo nell'arco di poche ore. Il target più comunemente utilizzato per l'identificazione del *Mycobacterium tuberculosis* è rappresentato dalla sequenza genomica IS6110 (13).

Negli ultimi anni questa metodica è stata utilizzata nella diagnostica della tubercolosi, mostrando nei pazienti adulti una sensibilità del 95% in campioni con striscio positivo e del 48% in quelli con striscio

negativo (14). Pochi studi hanno valutato l'utilità clinica della PCR nella tubercolosi in età pediatrica; in base ai risultati ottenuti, la sensibilità della PCR "in-house" nel valutare campioni di aspirato gastrico in bambini con tubercolosi polmonare varia tra 40-83% (10, 15). In ogni caso, diversamente da quanto avviene per l'adulto, la sensibilità della PCR in età pediatrica risulta solitamente maggiore della coltura. L'utilità di tale metodica è particolarmente evidente in pazienti asintomatici, senza chiari contatti con soggetti ammalati o con adenopatie mediastiniche isolate evidenziate alla radiologia, in cui lo striscio e la coltura siano risultati negativi. Inoltre la PCR è utile in forme meningee o miliari, in cui un ritardo nella diagnosi può avere conseguenze potenzialmente fatali ed in soggetti immunocompromessi in cui il quadro di presentazione e l'intradermoreazione di Mantoux possono essere di non facile interpretazione.

Uno dei limiti è invece rappresentato dal fatto che la PCR non è in grado di differenziare tra forme latenti e forme attive di tubercolosi e non è di alcuna utilità nel monitoraggio delle risposte alla terapia specifica. Esiste inoltre la possibilità di falsi positivi attribuibili probabilmente a contaminazione con DNA esogeno.

Recentemente sono stati commercializzati differenti kit per la PCR come l'Amplicor, il Cobas-Amplicor, che amplificando il segmento di DNA che codifica per rRNA, non necessitano della trascrizione inversa che invece è fondamentale nella PCR tradizionale. I dati attualmente a disposizione dimostrano che i kit commerciali hanno una sensibilità inferiore rispetto alla "in-house PCR" (44% vs 65%), e più simile invece a quella della coltura (44%) (16).

Dati recenti mostrano una discreta sensibilità della PCR nell'identificare l'eziologia tubercolare di linfadeniti a partire da campioni biotici e da aspirati linfonodali (17).

In conclusione, la PCR, nonostante le sue potenzialità, rimane una metodica confinata almeno per quanto riguarda l'età pediatrica, a condizioni cliniche particolari in cui è necessario avere indicazioni in tempi molto brevi, ma che trova scarsa applicazione nella routine clinica per il rischio di contaminazione e per i suoi alti costi (18).

Diagnosi immunologica

Attualmente esistono due differenti test che valutano la risposta immune di tipo cellulo-mediata ad antigeni specifici del *M. tuberculosis*. Il Quantiferon-TB (QFT) è un test immunoenzimatico che valuta la

produzione di IFN- γ da parte dei linfociti T sensibilizzati nei confronti di due antigeni tubercolari (ESAT-6 e CFP-10). L'EliSPOT-TB misura, invece, di linfociti T sensibilizzati che producono IFN- γ (19) in risposta agli stessi antigeni tubercolari (19).

Quantiferon-TB

Il Quantiferon-TB è più specifico per il M. tubercolare rispetto alla Mantoux, non è influenzato dalla vaccinazione ed è meno influenzato dall'esposizione ai micobatteri non tubercolari (NTM) (19-20). Inoltre i risultati sono disponibili entro 24 h dal prelievo e sono meno operatori dipendenti rispetto al TST (21).

Tuttavia le evidenze sulla specificità e sensibilità del test sono limitate proprio nei gruppi di pazienti ad alto rischio. Il sangue deve essere stoccato entro 12 h dal prelievo e l'uso nella routine clinica potrebbe porre numerosi problemi di ordine pratico. I Centri per il Controllo delle Malattie (CDC) infatti raccomandano la disponibilità di un laboratorio specializzato con almeno due persone dedicate. Il test non sembra capace di distinguere tra forme latenti ed attive di tubercolosi né tanto meno di prevedere la progressione dell'infezione (21). Recenti evidenze sembrano mostrare una minore sensibilità del QFT in pazienti adulti affetti da HIV o in terapia immunosoppressiva con una percentuale di risultati indeterminati direttamente correlata al grado di immunodepressione (22).

Gi studi condotti in età pediatrica dimostrano una significativa concordanza tra i risultati del QFT e della Mantoux in bambini ad alto rischio di infezione latente a prescindere dalla vaccinazione (23). In definitiva il QFT si dimostra, anche nei bambini, una valida alternativa alla intradermoreazione sia per la diagnosi di infezione che per quella di malattia tubercolare, sebbene siano necessari ulteriori studi randomizzati e controllati per definirne meglio la specificità e la sensibilità.

EliSPOT-TB

Rispetto al Quantiferon-TB dati recenti sembrano dimostrare che l'EliSPOT-TB sia relativamente meno dipendente dallo stato immunologico del paziente, con una minore percentuale di risultati indeterminati. In uno studio condotto su pazienti HIV-positivi il test ha dato risultati ugualmente validi sia nei pazienti con normale numero di CD4 che in quelli con $CD4 < 200/mm^3$, non essendo la risposta correlata né al numero di CD4 né di

CD8 né alla carica virale (24). In soggetti sottoposti a chemioterapia per patologia neoplastica, l'EliSPOT si è dimostrato migliore del QFT nel diagnosticare l'infezione tubercolare latente (25). Resta ancora da chiarire il ruolo di questi test nella diagnosi di infezione e malattia tubercolare soprattutto in quelle categorie di soggetti a maggior rischio, quali i bambini e i soggetti immunodepressi, in cui la diagnosi è di per sé più complicata. I CDC di Atlanta raccomandano infatti l'utilizzo del Quantiferon in alternativa, piuttosto che in aggiunta alla Mantoux (21).

Come controllare l'infezione tubercolare

Gli strumenti per combattere e controllare l'infezione tubercolare sono tre: chemioterapia, chemioprolifassi e vaccinazione. L'implementazione dell'una o dell'altra strategia di intervento dipende dall'impatto che la tubercolosi ha nei singoli paesi, sia in termini di prevalenza che di morbilità e di mortalità e dall'efficacia che i singoli interventi possono avere nelle diverse realtà epidemiologiche.

Il vaccino antitubercolare

Caratteristiche e modalità di somministrazione

Attualmente è disponibile un vaccino vivo attenuato, preparato a partire da un ceppo con virulenza attenuata di *Mycobacterium bovis*, noto come bacillo di Calmette e Guérin (BCG). Il vaccino contiene circa 10^8 bacilli per mg di BCG e va somministrato per via intradermica nella regione deltoidea o nel bambino a livello della coscia. Dopo 2-3 settimane in corrispondenza del punto di inoculo compare una piccola area di necrosi che si trasforma in pustola e che si risolve spontaneamente nel giro di 3-4 settimane lasciando una piccola cicatrice che nella maggior parte dei casi è permanente.

Efficacia

L'efficacia del vaccino BCG non è elevata ed è compresa tra lo 0 e l'80%. Una possibile spiegazione di tale discrepanza è la variabilità enorme delle condizioni in cui gli studi di efficacia sono stati condotti. Recenti meta-analisi hanno evidenziato un'efficacia relativamente elevata nei confronti della meningite (73%) e della miliare tubercolare (77%) con dati sicuramente più significativi nei paesi industrializzati (27), mentre l'effetto protettivo nei confronti della tubercolosi polmonare è significativamente più basso

(50%) (28). La vaccinazione quindi protegge nei confronti delle infezioni gravi, più frequenti nei bambini, ma è relativamente inefficace nei confronti dell'infezione tubercolare e delle forme di malattia più contagiose. Il ceppo utilizzato, le tecniche di produzione del vaccino, l'età dei soggetti vaccinati e la latitudine geografica sembrano influenzare l'efficacia del vaccino BCG. Nel complesso comunque l'effetto protettivo conferito dal vaccino è incostante e limitato nel tempo con una durata pari a circa 8-12 anni (28). La vaccinazione con BCG può interferire con la lettura dell'intradermoreazione di Mantoux.

Indicazioni e controindicazioni

A causa della limitata efficacia, il vaccino BCG ha delle specifiche indicazioni che differiscono da paese a paese in relazione ai tassi di endemia, al controllo della tubercolosi raggiunto e alla disponibilità di risorse:

- nei paesi ad alta endemia (con tasso di infezione annuale è superiore all'1%) il vaccino antitubercolare viene effettuato a tutti i nuovi nati, con l'intento non tanto di controllare l'impatto epidemiologico della malattia ma piuttosto di ridurre la mortalità infantile;

- nei paesi cosiddetti a moderata endemia (con tasso di infezione annuale compreso tra 0,2 e 1%), la vaccinazione di massa dei nuovi nati rientra nella strategia di prevenzione, anche se il suo impatto sulla mortalità risulterà sicuramente inferiore rispetto ai paesi ad alta endemia;

- infine, nei paesi industrializzati a bassa prevalenza di infezione tubercolare (rischio annuale di infezione <0,1%), la prevenzione è basata sulla diagnosi precoce, l'identificazione ed il trattamento delle forme latenti al fine di curare in maniera efficace il 100% dei soggetti affetti da tubercolosi e ridurre la trasmissione dell'infezione. La vaccinazione antitubercolare è indicata solo in alcune categorie di soggetti considerati a rischio di infezione tubercolare. La decisione di effettuare la vaccinazione antitubercolare non può prescindere dall'esecuzione dell'intradermoreazione di Mantoux per valutare lo stato di immunizzazione nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis*.

L'Italia è un paese a bassa prevalenza di tubercolosi e pertanto la vaccinazione antitubercolare è indicata solo in alcune categorie a rischio (Tabella 4).

Tabella 4 Indicazioni alla vaccinazione antitubercolare in Italia.

Categorie di soggetti in cui è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare

- neonati e bambini di età inferiore ai 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio
- personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multiresistenti
- chiunque con test tubercolinico negativo operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cutiversione, essere sottoposto a terapia preventiva perché presenta controindicazioni cliniche all'uso dei farmaci specifici

Categorie di soggetti in cui va presa in considerazione la vaccinazione antitubercolare

- conviventi e contatti stretti di persone affette da tubercolosi resistente a isoniazide e rifampicina
- bambini inseriti in un nucleo familiare nel quale esista la possibilità che siano ospitati soggetti provenienti da aree endemiche e potenzialmente infettanti
- bambini nati in Italia e pertanto non vaccinati con BCG, che si recano per lungo tempo in un paese a media o alta endemia tubercolare

Il vaccino BCG è controindicato nei soggetti con immunodeficienza congenita e/o acquisita inclusa l'infezione da HIV, nei soggetti in terapia immunosoppressiva inclusi quelli trattati con alte dosi di corticosteroidi, nei soggetti con infezioni della cute, negli ustionati e nelle donne in gravidanza.

Si tratta di una vaccinazione relativamente sicura che può comunque comportare nell'1-2% dei casi reazioni avverse locali caratterizzate da ascessi sottocutanei e linfadeniti purulente regionali.

Prospettive future

Considerato lo scarso impatto epidemiologico del vaccino antitubercolare attualmente in uso, la disponibilità di un vaccino in grado di ridurre significativamente la mortalità risparmiando ogni anno milioni di vite umane è l'obiettivo nella ricerca per lo sviluppo di nuovi vaccini antitubercolari.

La creazione di un nuovo vaccino antitubercolare richiede un immenso sforzo per comprendere meglio la patogenesi dell'infezione ma soprattutto i meccanismi immunologici attraverso cui

l'organismo si immunizza nei confronti del *M. tuberculosis*. Molti aspetti della risposta immunologica al vaccino BCG restano infatti ancora sconosciuti. Negli ultimi 10 anni sono stati proposti più di 200 nuovi candidati tra i quali vaccini a DNA, vaccini a sub-unità, forme ricombinanti di BCG, ceppi attenuati di *M. tuberculosis*, antigeni lipidici e proteici (29). Alcuni di questi sono in fase I di sperimentazione nell'uomo dopo aver dato risultati incoraggianti sia in termini di efficacia protettiva che di immunogenicità, nel corso della sperimentazione sull'animale.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di questi vaccini nell'uomo è particolarmente complicata. Negli studi clinici finora effettuati è stata valutata la riduzione dell'incidenza della tubercolosi. Questo significa che dati definitivi sull'efficacia dei nuovi vaccini non saranno disponibili prima di 30-40 anni, considerato che il picco massimo di incidenza della tubercolosi si ha nell'età adulta. Per ovviare a questo problema si esplora l'ipotesi di utilizzare marker specifici di virulenza del *M. tuberculosis* e correlati di immunità, come ad esempio l'interferone-gamma (IFN- γ) o il rapporto tra IFN- γ ed interleuchina-4 (IL4) e IFN- γ e l'IL4 δ 2, come predittori dell'efficacia del vaccino (30).

La chemioprolifassi

La chemioprolifassi specifica per l'infezione tubercolare va effettuata in due differenti categorie di pazienti con due scopi differenti:

1. riduzione del rischio di infezione nel bambino Mantoux negativo a contatto con un malato accertato o fortemente sospetto di tubercolosi;
2. riduzione del rischio di progressione in malattia tubercolare in tutti i bambini con infezione tubercolare (bambini con Mantoux positiva in assenza di segni clinici o radiografici).

La profilassi va effettuata con isoniazide alla dose di 10 mg/Kg.

Nel primo caso dopo tre mesi di profilassi va ripetuta la Mantoux. In caso di positività la profilassi andrà proseguita per altri sei mesi. In caso di negatività la profilassi andrà sospesa se non esistono più i fattori di rischio per il contagio. Se sono comparsi segni o sintomi di malattia tubercolare attiva, il paziente dovrà iniziare la terapia specifica.

Conclusioni

La tubercolosi è un'infezione endemica in molti paesi del mondo dove rappresenta una delle cause più frequenti di morte. La povertà e le scarse condizioni socio-economiche sono il principale fattore responsabile della diffusione dell'infezione. Il solo miglioramento della qualità di vita nei paesi in via di sviluppo sarebbe in grado di ridurre significativamente l'incidenza della tubercolosi. Altra possibilità per contrastarne la diffusione è la prevenzione attraverso l'immunizzazione dei soggetti a rischio. Purtroppo il vaccino attualmente disponibile è del tutto inefficace nei confronti dell'infezione e poco efficace nel ridurre il rischio di forme contagiose di tubercolosi. Nell'ultimo decennio sono stati fatti passi avanti nel campo della ricerca vaccinale ma siamo ancora molto lontani dall'obiettivo principale che è quello di avere a disposizione un vaccino che contemporaneamente abbia la capacità di prevenire l'infezione e di evitare la progressione della malattia. Per quanto riguarda la diagnosi, negli ultimi anni l'introduzione di nuovi test basati su tecnologie di biologia molecolare si sono affiancati alla classica intradermoreazione di Mantoux. Tuttavia resta ancora da stabilire quale ruolo specifico possano ricoprire in età pediatrica. Attualmente l'opportunità di eseguire tali test, così come l'interpretazione dei risultati, deve essere valutata alla luce dei dati clinico-anamnestici che restano il cardine di un corretto approccio alla diagnosi di tubercolosi. Al fine di pervenire alla migliore gestione del bambino con infezione tubercolare accertata o sospetta è necessario che ci sia una stretta collaborazione tra pediatria di base e specialistica. In particolare il pediatra di base deve avere gli strumenti culturali e di conoscenza del territorio che lo rendano in grado di porre correttamente il sospetto clinico di tubercolosi indirizzando il bambino all'infettivologo pediatrico. Quest'ultimo deve confermare la diagnosi, considerare l'eventualità del ricovero, instaurare l'opportuna terapia e pianificare il *follow-up*.

Bibliografia

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control. WHO Report 1999*. Geneva, Switzerland WHO; 1999.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001*. Geneva, Switzerland WHO; 2001.
3. Starke JR, Correa AG. *Management of mycobacterial infection and disease in children*. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 455-470.
4. Centers for Disease Control. *Case definitions for public health surveillance*. *MMWR* 1990; 39: 39-40.
5. American Academy of Pediatrics. *Tuberculosis*. In: "2006 Red Book": report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006; 593-613.
6. Committee on Infectious Diseases. *Screening for tuberculosis in infants and children*. *Pediatrics* 1994; 93: 131-134.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Update on tuberculosis skin testing of children*. *Pediatrics* 1996; 97: 282-284.
8. American Thoracic Society. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
9. Rizvi N, Rao NA, Hussain M. *Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 147-151.
10. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. *Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction*. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 344-351.
11. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. *Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study*. *Lancet* 2005; 365: 130-134.
12. Evans KD, Nakasome AS, Sutherland PA, et al. *Identification of Mycobacterium tuberculosis and M. avium- M. intracellulare directly from primary BACTEC cultures by using acridinium ester labelled DNA probes*. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2427-2431.
13. Neu N, Saiman L, San Gabriel P, et al. *Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 122-126.
14. American Thoracic Society. *Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use?* *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 27-33.
15. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, et al. *Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction*. *Pediatrics* 1996; 97: 155-160.
16. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. *Comparison of amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 17-22.
17. Bruijnesteijn Van Coppenraet ES, Lindeboom JA, Prins JM, et al. *Real-time PCR assay using fine needle aspirates and tissue biopsy specimens for rapid diagnosis of mycobacterial lymphadenitis in children*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2644-2650.
18. Shingadia D, Novell V. *Diagnosis and treatment of tuberculosis in children*. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624-632.
19. Rothel JS, Andersen P. *Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: is the demise of the Mantoux test imminent?* *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 981-993.
20. Pai M, Riley LW, Coford JM. *Interferon- assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review*. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-776.
21. Centers for Disease Control. *Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States*. *MMWR* 2005; 54: 49-55.
22. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study*. *Lancet* 2006; 22: 1328-1334.
23. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, et al. *Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India*. *J Infect* 2006; epub ahead of print: 1-10.

- 24.** Jeffrey R, Starke JR. *Interferon- assays for diagnosis of tuberculosis infection in children.* *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 941-942.
- 25.** Dheda K, Lalvani A, Miller Robert F, et al. *Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count.* *AIDS* 2005; 19: 2038-2041.
- 26.** Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. *Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study.* *Lancet* 2004; 364: 2196-2203.
- 27.** Trunz BB, Fine P, Dye C. *Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness.* *Lancet* 2006; 367: 1173-1180.
- 28.** Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature.* *JAMA* 1994; 271: 698-702.
- 29.** Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. *Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination?* *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 200-207.
- 30.** Martin C. *The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG?* *Eur Respir J* 2005; 26: 162-167.

Congressi

Congresses

APRILE 2007

3rd Annual Lung Summit

Cleveland (USA) 12 aprile 2007
Segreteria scientifica:
Tel. +1 (800) 444-2200 x43702
E-mail: laskowd@ccf.org

Aspetti clinico-radiologici nell'emergenza pediatrica

Roma 13 aprile 2007
Segreteria organizzativa:
Alfa Congressi & Meeting
Tel. 06.3701121
Fax 06.3729067
E-mail: alfa@alfaservice.com

2° Congresso Mediterraneo di Pneumologia

Sciaccia (AG) 26 – 28 aprile 2007
Segreteria organizzativa:
iDea congress S.r.l.
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

MAGGIO 2007

ATS International Conference 2007

San Francisco (USA) 18 – 23 maggio 2007
Segreteria scientifica:
American Thoracic Society
Fax 212-315-6498
E-mail: atsinfo@thoracic.org

5° Congresso Nazionale S.I.M.E.U.P.

Copanello (CZ) 30 maggio – 2 giugno 2007
Segreteria organizzativa:
iDea congress S.r.l.
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

GIUGNO 2007

XXVI EAACI Congress

Göteborg (Svezia) dal 9 – 13 giugno 2007
Segreteria organizzativa:
Congrex Sweden AB EAACI 2007
Tel. +46 8 459 66 00
Fax +46 8 661 91 25
E-mail: eaaci2007@congrex.se

ISAM (International Society for Aerosols in Medicine) congress 2007

Tours (Francia) 16- 20 giugno 2007
Segreteria organizzativa:
VINCI centre International de Congrès
Tel. 00.33.(0)2.47.70.70.70
Fax 00.33.(0)2.47.66.42.43
E-mail: secretariat@isam2007.com

3rd International Conference on Birth Diseases and Disabilities

Rio de Janeiro (Brasile) 17 – 22 giugno 2007
Segreteria organizzativa:
JZ Congressos
Tel. 55-212-266-9150
Fax 55-212-266-9175
E-mail: monica@jz.com.br

PUGNOCHIUSO di Vieste

XI Seminario Interattivo di Pediatria “Le ricadute della ricerca nella pratica clinica: andata e ritorno”

Gargano (FG) 20 - 24 giugno 2007
Segreteria scientifica:
Dott. Antonio Longo
Tel. 0885.419453
E-mail: a.longo@isnet.it
Segreteria organizzativa:
Nuova Daunia S.r.l.
Tel. 0881.722126
Fax 0881.709836
E-mail: rguglielmi@gtours.it

11° Congresso Nazionale SIMRI

Milano 21 – 23 giugno 2007

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR - AIM Group - Sede di Firenze

Tel. 055.23388.1

Fax 055.2480246

Email: simri07@aimgroup.it

[Per la locandina si veda la pagina successiva](#)

Noninvasive Mechanical Ventilation 2007

Phoenix (USA) 22 – 24 giugno 2007

Segreteria organizzativa:

ACCP Customer Relations

Tel. 847-498-1400

E-mail: accp@chestnet.org

World Asthma Meeting 2007

Istanbul (Turchia) 22 – 25 giugno 2007

Segreteria organizzativa:

Turkish Thoracic Society

Tel. +90 216 416 09 19

Fax +90 216 463 06 20

E-mail: edagli@superonline.com

**9° Convegno Nazionale di Aggiornamento
in Pediatria Calabria 2007**

Caporizzuto (KR) 27 – 29 giugno 2007

Segreteria organizzativa:

iDea congress S.r.l.

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

DICEMBRE 2007**XXXIX Congresso Nazionale AIPO
(Associazione Italiana Pneumologi
Ospedalieri)**

VIII Congresso Nazionale UIP (Unione Italiana
per la Pneumologia)

Firenze 4 - 7 dicembre 2007

Segreteria Organizzativa:

iDea congress

Tel. +39 06.36381573

Fax +39 06.36307682



**XI CONGRESSO
NAZIONALE
DELLA
SOCIETÀ
ITALIANA PER
LE MALATTIE
RESPIRATORIE
INFANTILI**

MILANO 21/23 GIUGNO 2007



HOTEL EXECUTIVE



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, in triplice copia, dattiloscritto, 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 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

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 (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* 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 quattro si riportano tutti, se sono cinque 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:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

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

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Rapporto fra malattia da reflusso gastroesofageo e tosse persistente

- 1** *Gastroesophageal reflux disease and persistent cough*
S. Tripodi, et al.

Nel trattamento della laringite acuta l'umidificatore...va posto nel cassetto!

- 2** *Humidification in the treatment of acute laryngitis*
D. Radzik, et al.

La bronchiolite acuta:
una linea per riflettere, due per non sbagliare...e pur non basta

- 3** *Comments on the guidelines for the treatment of acute bronchiolitis*
S. Miceli Sopo

Le pneumopatie interstiziali

- 4** *Interstitial lung disease*
A. Barbato, et al.

Dalle Linee Guida al percorso diagnostico e terapeutico nel bambino piccolo con ostruzione delle basse vie aeree

- 5** *From the guidelines to the diagnostic-therapeutic approach in the management of young children with lower airway obstruction*
F. Rusconi, et al.

Valutazione della funzionalità polmonare e della capacità di esercizio nei pazienti con talassemia major

- 6** *Assessment of lung function and exercise tolerance in patients with thalassemia major*
L. Pecorari, et al.

Caso clinico

- 7** *Case report*
E. Lombardi, et al.