

F.I.M.P.

FEDERAZIONE
ITALIANA
MEDICI
PEDIATRI

Giornate Pediatriche Meridionali

1999



"Infettivologia e Nutrizione Pediatrica"



giuseppe de nicola
editore



Moderna valutazione clinico-diagnostica delle affezioni acute adenoidee e tonsillari

Giuseppe Caramia



In età infantile i processi infiammatori acuti delle alte vie aeree costituiscono un evento patologico molto frequente. In Italia i dati epidemiologici dimostrano che le infezioni delle alte vie respiratorie colpiscono il 16% dei bambini di età inferiore ad un anno, mentre nell'età successive l'incidenza sale notevolmente ^[1]. Le infezioni batteriche o virali rappresentano la più comune causa di flogosi acuta delle vie respiratorie, ma fattori fisici, quali caldo /freddo, e chimici, come fumo passivo, inquinanti e polveri, possono favorire uno stato infiammatorio delle vie aeree e rappresentare l'agente scatenante.

Inoltre l'età pediatrica è caratterizzata da una serie di condizioni predisponenti e facilitanti le infezioni respiratorie, tra cui:

- immaturità transitoria dei meccanismi di difesa immunologica, soprattutto di superficie (IgAs);
- ridotto calibro delle vie aeree che favorisce il ristagno delle secrezioni;
- abitazioni ristrette, a temperature alquanto elevate con scarso ricambio d'aria;
- coabitazione in nuclei numerosi con adulti e bambini;
- scolarizzazione precoce ^[2].

Limitandoci alla valutazione clinico-diagnostica delle affezioni acute adenoidee e tonsillari, bisogna ricordare che le adenoidi o "tonsilla faringea" sono, insieme alle tonsille palatine, alla tonsilla linguale ed alle tonsille peritubariche, le componenti linfatiche del cosiddetto "anello del Waldeyer".

Le adenoidi sono impiantate nella parte posteriore del naso e del rinofaringe, raggiungono il massimo sviluppo al decimo anno di età, per poi involversi spontaneamente verso la pubertà. La loro ipertrofia patologica con la

formazione di vegetazioni adenoidee, evenienza molto più frequente nei bambini maschi che nelle femmine, è secondaria, come su riportato, a frequenti processi flogistici acuti quali raffreddori, malattie da raffreddamento, rinofaringiti, tonsilliti e malattie infettive, specie quelle esantematiche con manifestazioni infiammatorie del rinofaringe ove le adenoidi risiedono. Oltre a tali fattori può incidere, aggravandoli, la reattività costituzionale individuale e la conformazione delle ossa della faccia.

Le vegetazioni adenoidee rappresentano la causa più comune di ostruzione respiratoria nasale nel bambino, danno luogo a svariati disturbi secondari nasali e generali e, per la loro localizzazione, sono il principale ostacolo alla corretta funzione della unità rino-faringo-tubarica. Tale ingrossamento, oltre a causare ostruzione meccanica al passaggio dell'aria, è anche responsabile del ristagno di secrezioni mucopurulente con abbondante sviluppo di germi patogeni che, a loro volta, possono favorire la comparsa di rinofaringiti e rinosinusiti secondarie. L'ostruzione da ipertrofia adenoidea nel corso degli anni causa un'alterazione del normale sviluppo cranio-facciale del bambino, con alterazioni della funzione tubarica e malocclusione e una fisionomia caratteristica che costituisce la cosiddetta "sindrome e facies adenoidea". Inoltre, l'ostacolo alla corretta ventilazione tubarica dell'orecchio medio predisporre il bambino all'otite media ^[3,4].

La sintomatologia dell'adenoidismo si riassume, pertanto, in un insieme di sintomi che costituiscono la sindrome da occlusione retro-nasale e che si esplicano con danni locali, somatici e generali del paziente ^[3-5]. Possono, infatti, comparire *disturbi di origine infettiva*, per la presenza di infezioni virali o batteriche, caratterizzati da iperemia ed edema della tonsilla, febbre, cefalea, rinorea mucopurulenta, respirazione buccale rumorosa, colata di mucopus nella parete posteriore dal faringe che provoca tosse, e per la stenosi tubarica otalgia e ipoacusia. Il piccolo paziente oltre a respirare a bocca aperta, russa durante la notte ed ha una voce nasale (rinolalia). Tale quadro si associa o è secondario a riniti, rinofaringiti, sinusiti, otiti, tonsilliti, dacriocistiti (per passaggio dell'infezione dal naso all'occhio attraverso il dotto nasolacrimale), laringiti ed adenopatie linfoghiandolari satelliti angolomandibolari.

Nei primi anni di vita, se vengono interessate le tube di Eustachio, si hanno, per la cattiva respirazione nasale, alterazioni anatomiche della tuba e della cassa del timpano, causa del ripetersi di otiti catarrali con versamento endotimpanico con *disturbi auricolari-uditivi* e in epoche successive otiti catarrali, siero-mucose, otiti purulente e conseguente ipoacusia. L'ostruzione meccanica dà luogo ai *disturbi della fonazione* con timbro di voce nasale per ostacolo meccanico del naso posteriormente.

I *disturbi della respirazione* possono essere a volte molto gravi e nel lattante si accompagnano a disturbi della deglutizione, con frequenti riniti acute che tendono a cronicizzarsi, adenofaringiti, tonsilliti e laringiti con tosse e talvolta spasmo laringeo, mentre nel bambino più grande possono essere responsabili delle apnee nel sonno. Il sonno di questi bambini è agitato ed è



interrotto da risvegli improvvisi con agitazione, fame d'aria, polipnea, sudorazione, paura.

La difficoltà nella respirazione e nell'ossigenazione interviene, secondo alcuni, sia determinando un'ipossia con ipercarbia e aumento dei bicarbonati, parametri che si ristabiliscono con l'intervento di adenotonsillectomia ¹⁶⁾, sia nell'etiologia di patologie quali la morte in culla o SIDS, le ALTE, etc.

L'alterata respirazione è anche responsabile dei *disturbi dello sviluppo scheletrico* a carico della faccia per anomalie del mascellare superiore, del palato che assume un aspetto ogivale, e del morso dei denti e, quando l'ostruzione nasale completa si protrae, dà luogo alla "facies adenoidea" caratterizzata da: bocca aperta, mandibola abbassata, labbro inferiore pendente, lingua a volte protrusa fuori dalla bocca, sguardo assente. Quest'ultimo sintomo è in parte secondario alla ridotta ossigenazione cerebrale a causa dell'alterazione della funzionalità polmonare e cardiaca con un quadro di patologia ostruttiva ^{17,8)} responsabile dell'ipossia con ipercarbia e aumento dei bicarbonati come su riportato ¹⁶⁾, elementi che danno luogo anche a frequenti *disturbi comportamentali* secondari come svogliatezza, torpidità d'azione, incapacità di ritenere le nozioni, disattenzione, etc.

L'evidenziazione delle vegetazioni adenoidi è possibile con radiografia dell'epifaringe in proiezione laterale oppure mediante esame con fibroendoscopico flessibile nasale che permette di vedere il tessuto linfatico ipertrofico, iperemico ed edematoso a livello della volta del rinofaringe.

Nella tab. 1 vengono riportati gli agenti etiologici più frequentemente responsabili delle infezioni delle vie aeree superiori del bambino. Da questa risulta evidente l'etiologia prevalentemente virale delle riniti, adenoiditi, faringotonsilliti, mentre otiti e sinusiti sono ad etiologia prevalente batterica.

Per quanto riguarda le adenoiditi pur riconoscendo la prevalente etiologia virale, alcuni Autori ¹⁹⁾ hanno isolato, dalle adenoidi ipertrofiche asportate chirurgicamente, varie specie di Streptococchi e Bacteroides ma anche S. Aureo ed Haemophilus influenzae tipo B: altri dal tampone nasale, pre-intervento e poi dal tessuto asportato, soprattutto l'Haemophilus Influenzae tipo B ¹⁰⁾, mentre altri ancora hanno riscontrato con una certa frequenza il Micoplasma hominis ¹¹⁾. Tutto ciò evidenzia la possibile presenza di una flora polimicrobica anche β -lattamasi produttrice che impone un'adeguata attenzione nell'impostazione terapeutica, soprattutto nelle forme a lenta risoluzione o più gravi. Quest'ultimo aspetto potrebbe essere particolarmente importante e utile perché secondo alcuni Autori ¹²⁾ un'adeguata terapia antibiotica protratta potrebbe portare anche ad una riduzione sia pur temporanea dell'ipertrofia. Tale risultato potrebbe essere utile soprattutto quando non è possibile, per vari motivi, ricorrere all'intervento chirurgico o quando sia necessario rinviarlo per qualche tempo ¹²⁾.

La terapia medica si avvale pertanto oltre che degli antibiotici, che in particolari situazioni, non vengano inattivati dalle β -lattamasi, di farmaci decongestionanti topici e sistemici, aereosol-terapia anche con cortisonici,



anti-istaminici e lavaggi nasali, specie in caso di complicanze nasali e/o tubariche, di terapie con immunomodulanti e climatologiche.

La terapia chirurgica, da riservare ai casi di marcata ipertrofia, in cui le terapie mediche si sono rivelate inefficaci, è indicata per prevenire conseguenze dannose a carico dello sviluppo cranio-facciale e dell'orecchio medio e delle gravi apnee nel sonno.

L'asportazione delle vegetazioni adenoidee mediante adenoidectomia associata o meno alla tonsillectomia vanno visti quindi nella giusta luce. A mio modesto avviso potremmo infatti paragonare le due suddette strutture ad un guardiano: se questo è valido ed onesto (= sano) non farà passare i ladri (= germi patogeni) e svolgerà le sue funzioni (scaldare, umidificare, purificare l'aria ed intervenire nei processi immunitari), ma se non è onesto (= ammalato) rappresenterà il punto di ingresso più facile e debole della struttura. Da questo deriva quindi l'utilità all'adenoidectomia associata o meno alla tonsillectomia dopo aver anche opportunamente valutato, per quest'ultima, i noti parametri ematochimici (VES, TAS, PCR, globuli bianchi) e le loro variazioni.

Per ciò che attiene alle tonsille va ricordato che la patologia tonsillare e faringotonsillare (FT) è quella più comune in età pediatrica e, nei mesi invernali, colpisce circa il 40% della popolazione infantile. Gli agenti etiologici più rappresentati sono i virus (Tab. 1) dato che il 70% delle FT, in tale età, sono causate da questi patogeni, in particolare dall'Adenovirus (70%). Nel restante 30%, il solo Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA) è implicato, come agente etiologico, nell'80% dei casi (Tab. 1) ^[13-17].

Lo Streptococcus pyogenes o SBEA, un tempo considerato l'unico ceppo di importanza medica, colonizza il 15-20% dei bambini, e la patologia faringea che ne deriva è influenzata da un lato dalla promiscuità e affollamento degli ambienti e dall'altro dall'età. La prima condizione favorisce la faringite e, in base ai sierotipi, complicanze quali la malattia reumatica, la nefrite, la scarlattina: ha un picco massimo fra i 5-15 anni tanto che, in età scolare, circa l'11-13% dei bambini va incontro in un anno ad un'infezione streptococcica ^[17].

La seconda, invece, in particolare nel neonato e in generale sotto i 3 anni di età, riduce la frequenza delle suddette complicanze in quanto per la mancanza, nella prima infanzia, di recettori di adesione dello SBEA al faringe sono più numerose quelle suppurative quali le otiti, le mastoiditi, le adeniti latero-cervicali, l'impetigine e l'erisipela, mentre scarlattina e complicanze non suppurative sono molto rare.

La sintomatologia clinica soggettiva è caratterizzata da faringodinia, dolore alla deglutizione, febbre elevata, cefalea, dolori addominali, nausea e vomito. A questa si aggiunge un'obiettività caratterizzata da eritema faringotonsillare con o senza essudato, edema rosso fragola all'ugola, petecchie sul palato molle, linfadenite cervicale anteriore ed un rush scarlattiniforme (Tab. 2) ^[18].



Etiologia	Riniti	Adenoidite	OMA	Sinusite Acuta	Sinusite Cronica	FT	FT adol.
Virus %	90	90	70-75	10	< 5	70	< 70
Rhinovirus	++++	+++	+	+			
Vrs	++	++	+				
Coronavirus	++	++					
V. Parainfluenz.	++	++	+	+		++	++
V. Influenzali	++	++	+	+		++	++
Adenovirus	++	++	+	+		++++	+++
Enterovirus	+	+	+			++	++
Reovirus	+						
Ebv		+				++	+
Erpervirus		+				+	+
Rotavirus			+				
Batteri %	5-10	10	25-30	90	> 90	30	> 30
S. pneumoniae			+++	++++	++		
H. influenzae	+	+	++ *	+++ **	++	+	+
N. Catarrhalis			+	+++	++		
S. aureus		+	+	+	++		
S. pyogenes		+++	+	+	+	++ ***	++ ****
P. aeruginosa					+		
K. pneumoniae					+		
E. coli					+		
N. meningitidis	+					+	+
B. pertussis	+						
Chlamydiae	+					+	++
Mycoplasmi	+	++				++	++++
C. haemoliticum							+
Anaerobi		++			++++	+	+

+ = <10%; * = tipo B < 10% ;
 ++ = 10-20%; ** = ceppi non tipizzabili;
 +++ = 20-30%; *** = SBEA 80%;
 ++++ = > 30% **** = SBEA 10%

Tab. 1. Incidenza degli agenti etiologici nelle infezioni delle vie aeree superiori del bambino

Oltre alla sintomatologia clinica su riportata, lo SBEA dà luogo ad un'ampia varietà di quadri clinici e di particolari patologie a causa di numerosi meccanismi di virulenza (proteine M-T-R-ac.lipoteicoico, enzimi, tossine, etc.) per cui vengono riconosciuti dei sierotipi "nefritogeni", "reumatogeni" e, quando producono tossine possono essere co-responsabili della scarlattina, della streptococcal toxic shock syndrome, dell'osteo-artrite, etc. [17].

Nel bambino più grande e nell'adolescente, l'etiologia della FT varia: infatti, sebbene i virus siano ancora gli agenti etiologici più frequenti (30-44%), altri patogeni rivestono una maggiore importanza come il M. Pneumoniae (34%) Chlamydia Psittaci e Trachomatis (4-12%), mentre lo SBEA incide solo nel 9-15% dei casi (tab. 1) [19,20].

Dai dati epidemiologici emerge inoltre che in corso di FT i principali problemi per i soggetti in età pediatrica derivano dalle infezioni da SBEA,



responsabile, come su riportato, in particolare della Malattia Reumatica (MR), condizione patologica la cui incidenza è peraltro progressivamente diminuita negli ultimi anni (1 paziente su 100.000 abitanti nel 1985).

Dopo un periodo, cominciato negli anni '50 con l'introduzione dei sulfamidici e della penicillina, durante il quale si era evidenziato una riduzione dei quadri morbosi da SBEA ed un progressivo calo di incidenza della malattia reumatica, nell'ultimo decennio, in particolare negli USA, si è registrato un sensibile aumento da 3 ad 8 volte superiore rispetto al decennio precedente ^[21,22] di sequele di infezione sostenute da SBEA, quali la febbre reumatica e la glomerulonefrite ^[1,3]. Tale incremento è stato registrato anche in altre Nazioni industrializzate e, in Italia, in particolare nelle aree metropolitane della Lombardia ^[23].

Le ragioni di questa ripresa non sono completamente note benché siano state elaborate alcune ipotesi, tra cui la ricomparsa di ceppi reumatogeni particolarmente virulenti e la presenza di un cofattore, forse di natura virale.

Il riaffacciarsi sulla scena della MR ripropone il perenne dilemma della differenziazione clinica della FT da SBEA, che necessita di terapia antibiotica, da quelle virali, che invece non la richiedono. Una differenziazione clinica della FT virali e Streptococciche è ardua: infatti, da uno studio su una popolazione pediatrica italiana sui sintomi e segni della FT in rapporto all'etiologia, è emerso che nessuno dei sintomi è patognomonico delle forme streptococciche anche se la contemporanea presenza di rinite, congiuntivite, stomatite, lesioni ulcerative, tosse e diarrea è fortemente indicativa di forme virali ^[13,24] (Tab. 2). Se però al classico e noto "Breese score" proposto tanti anni fa e poco attendibile che, per la suddetta differenziazione diagnostica, prendeva in considerazione cinque parametri e precisamente febbre, faringodinia, cefalea, alterazioni del faringe, linfadenite cervicale, vengono aggiunti altri due elementi e precisamente l'età e la stagionalità, o meglio i mesi in cui si verifica l'infezione, si può, secondo recenti indagini, giungere, con una certa attendibilità, ad una diagnosi etiologica precisa in circa il 60% dei casi ^[25,26] (Tab. 3).

Il tampone faringeo resta comunque il mezzo diagnostico più sicuro, anche se esistono delle limitazioni sia per quanto ri-

Reperti comuni	Reperti non suggestivi di infezione da SBEA
<i>Sintomi Soggettivi</i>	
Faringodinia improvvisa	Raffreddore
Dolore della deglutizione	Raucedine
Febbre	Tosse
Cefalea	Diarrea
Dolori addominali	
Nausea e vomito	
<i>Sintomi Obiettivi</i>	
Eritema faringotonsillare	Congiuntivite
Essudato faringotonsillare	Stomatite anteriore
Petecchie sul palato molle	Lesioni ulcerative
Tumefazione rosso fragola dell'ugola	
Linfadenite cervicale anteriore	

Tab. 2. Sintomi clinici della faringotonsillite streptococcica



guarda l'esecuzione (che va fatta passando, con una certa energia, il tampone su entrambe le tonsille e sul retrofaringe; tempi di lettura di 48 ore; disponibilità del paziente; disagi organizzativi e costi), sia per l'impossibilità di fare una precisa distinzione fra portatore con infezione virale acuta concomitante e soggetto con infezione acuta da SBEA. Va comunque rilevato che il breve ritardo nella diagnosi, per l'attesa dell'esito del tampone, e nell'inizio della terapia non si associa ad un aumento della MR ma può servire solo per ridurre, entro 24 ore dall'inizio della stessa, il rischio di contagiosità [27].

Punti	4	3	2	1
Febbre > 38° C	si		no	
Faringodinia	si		no	
Cefalea	si		no	
Alterazioni del faringe	si		no	
Linfoadenite cervicale	si		no	
Età (anni)	5-10	4 e 11-14	3 e >15	≤ 2
Mese	2-3-4	1-5-12	6-10-11	7-8-9
Un punteggio ≥ 23 orienta verso un'etiologia da SBEA				

Tab. 3. Score di Breese (modificato)

In alternativa al tampone faringeo, negli ultimi anni sono stati messi in commercio tests rapidi che identificano gli antigeni streptococcici mediante reazioni immunitarie. I tests rapidi, pur non riuscendo a distinguere il portatore di SBEA dall'episodio acuto virale in atto, presentano rispetto al classico esame culturale rapidità di risposta, praticità, minor costo ed, inoltre, anche un'elevata specificità (97%) ma, purtroppo, hanno lo svantaggio di una sensibilità minore (< 90%) per cui in casi particolari e dubbi, di fronte ad un test rapido negativo, è necessario eseguire anche il solito tampone con esame colturale [28].

Sempre valida rimane inoltre la ricerca degli anticorpi anti-streptococco, il cui progressivo aumento a controlli ravvicinati conferma la presenza di una recente infezione da SBEA ed eventualmente di complicanze non suppurative come la MR e la glomerulonefrite acuta.

Quando 3-4 episodi di FT si ripetono in un breve lasso di tempo si parla di FT ricorrenti. Alla base di tali forme vi è la scarsa compliance del paziente, un'inadeguata terapia antibiotica sia per quanto riguarda il tipo di farmaco che la posologia, o, in particolare, la durata del trattamento che, da una recente indagine, risulta essere completa solo nel 65-85% dei casi.

Benché le cause più frequenti di recidive siano quelle sopra esposte, bisogna ricordare anche i fenomeni della tolleranza e della patogenicità indiretta. Il fenomeno della tolleranza, nonostante alcuni Autori neghino che possa influire nel condizionare la risposta alla terapia antibiotica, consiste nella presenza di un aumento dei valori di MBC dello SBEA, con conseguente minore attività battericida delle penicilline.

Più importante sembra essere invece il fenomeno della patogenicità indiretta. Tale fenomeno è dovuto al fatto che da un lato la somministrazione ripetuta di penicillina modifica la microflora batterica orale, favorendo lo svi-

luppo di germi β -lattamasi produttori, mentre dall'altro la presenza nell'orofaringe di germi saprofiti (*S. Aureus*, *H. Influentiae*, *M. Catarrhalis*, *Bacterioidi*) capaci di sintetizzare β -lattamasi proteggerebbero lo SBEA dall'azione delle penicilline, degradandole prima che esercitino la loro azione battericida ^[1,28].

I farmaci da utilizzare nelle forme ricorrenti che si verificano in presenza di un precedente trattamento adeguato sono le penicilline protette con inibitori, i nuovi macrolidi a 16 atomi di carbonio, che hanno una maggiore attività sui ceppi eritromicino -resistenti, e le nuove cefalosporine orali ^[24,29].

La maggior rilevanza delle infezioni da SBEA è dovuta anche al fatto che questo microorganismo oltre ad essere responsabile, come su riportato, di infezioni e sequele, più o meno gravi, può essere spesso associato alla condizione di *portatore*.

I portatori sani sono pazienti che hanno una coltura positiva per SBEA, ma con serologia negativa (VES, PCR, GB) e TAS stabile, e sono asintomatici. Di solito non presentano le complicanze locali e generali, hanno un rischio molto basso di sviluppare la malattia reumatica e difficilmente trasmettono lo SBEA. Tali pazienti non necessitano di terapia, tranne rare eccezioni come:

- stretto contatto del portatore con pazienti affetti da MR;
- stretto contatto del portatore in una famiglia in cui sia documentata una infezione da SBEA ricorrente con possibili conseguenze;
- epidemie di faringotonsilliti da SBEA in comunità chiuse.

In queste condizioni, esistono due schemi di trattamento.

- farmaco di scelta per 10 giorni e quindi rinfampicina in un'unica somministrazione giornaliera (20 mg/Kg/die) per 4 giorni;
- somministrazione di benzatilpenicillina i.m. e contemporaneamente rinfampicina in 2 somministrazioni giornaliere (20 mg/Kg/die) per 4/die ^[29,30].

Se al termine della terapia antibiotica permane al tampone la positività per SBEA ci sono due possibilità:

- in assenza di sintomi, siamo di fronte ad un portatore sano;
- in presenza di sintomi iniziali possiamo utilizzare un farmaco diverso da quello usato in precedenza.

La risposta al secondo trattamento ed un aumento del TAS indicherà una reinfezione da SBEA, mentre la mancata risposta alla terapia, con TAS invariato, si riterrà dovuta ad un'infezione virale intercorrente ^[29,30]. Per una maggior sicurezza in tali casi sarebbe opportuno ricorrere sia alla tipizzazione dello SBEA, per verificare se è lo stesso patogeno o se vi è stata la sovrainfezione di un altro sierotipo con modalità da accertare, sia all'antibiogramma per evidenziare eventuali resistenze.

Da un punto di vista terapeutico tutti i ceppi SBEA sono sensibili alla penicillina ed ai suoi derivati, in particolare la benzatin-penicillina e l'amoxicillina ^[31,32], però nel trattamento delle faringotonsilliti alcuni Autori riferiscono fallimenti clinici e batteriologici anche molto elevati (benzatin-penicillina 10-25%, penicillina G 10-20%, penicillina V 10-30%, ampicillina 10-25%, amoxicillina 10-25%) ^[13,29]. Per spiegare la diminuita sensibilità



dello SBEA alle penicilline alcuni Autori hanno postulato l'esistenza di due fenomeni: quello della tolleranza e quello della patogenicità indiretta, come già riportato. Va però rilevato che anche la scarsa compliance alla terapia gioca certamente un ruolo non secondario.

Del tutto recentemente, inoltre, il fallimento alla terapia con β -lattamine nell'eradicare lo SBEA, e la conseguente condizione di portatore, sono stati imputati al fatto che alcuni ceppi di tale patogeno presentano dei geni, in particolare il *prtF1*, che permette loro di entrare molto facilmente nelle cellule epiteliali respiratorie. Questa penetrazione, con la concomitante presenza di alcuni fattori dell'ospite, si associa alla mancata eradicazione dato che le β -lattamine non entrano nell'interno delle cellule ^[33].

Una valida alternativa alle penicilline sono i macrolidi e, un tempo, l'eritromicina, macrolide alternativo per antonomasia che ha una migliore attività contro i colonizzatori β -lattamasi produttori. Questa però per il suo eccessivo impiego presenta oggi delle percentuali di resistenze che vanno dal 3,5% degli Stati Uniti al 16% della Finlandia, al 52% del Giappone, mentre in Italia è passata negli ultimi anni in alcune zone dal 5 al 39%. Tali percentuali di resistenze all'eritromicina, che sono in parte crociate con gli altri macrolidi a 14 atomi di carbonio e si riducono non appena si riduce o sospende il loro impiego, sono di tipo costitutivo, inducibile e di efflusso. I primi due meccanismi interessano tutti i macrolidi mentre quello da efflusso, che dà luogo al 45% delle resistenze, non interessa i macrolidi a 16 atomi di carbonio ^[34].

I nuovi macrolidi sono meglio tollerati dell'eritromicina per i minori effetti gastrointestinali ma il loro maggior o minor impiego ha però determinato, anche per loro, la comparsa di ceppi resistenti, in percentuali anche molto variabili (8-55%) ^[34,37]. Tali ceppi, inoltre, dimostrano una certa resistenza crociata con i macrolidi a 14-15 atomi, mentre solo una bassa percentuale di ceppi è, a tutt'oggi, resistente alla rokitamicina, macrolide a 16 atomi ^[37]. Questo potrebbe essere imputato almeno in parte alle caratteristiche farmacocinetiche che evidenziano per la rokitamicina una spiccata lipofilia, un'elevata capacità di penetrazione intracellulare ed un'aumentata affinità per i ribosomi batterici (sub-unità 50S), attività battericida già a concentrazioni prossime alle MIC 90 ^[4,5], un'effetto post-antibiotico prolungato (1.9-4 ore) ed una minore interferenza con la chemiotassi dei leucociti polimorfonucleati [26,37,38].

Sull'*Haemophilus I.*, infine, ha una vera azione battericida ^[39].

Tra i farmaci che presentano una buona attività sullo SBEA vi sono anche le nuove cefalosporine e l'associazione amoxicillina-acido clavulanico, potente inibitore delle β -lattamasi. Per quanto riguarda le nuove cefalosporine orali (cefuroxin-axetil, cefixime e ceftibuten, cefprozil) alcuni Autori hanno evidenziato una maggiore efficacia batteriologica di queste rispetto alla penicillina V (92% vs 84%), anche se il loro utilizzo nelle FT non è esente da critiche, sia per lo spettro di azione più esteso del necessario, sia

per la possibilità di effetti indesiderati ed infine per il costo ^[28,39,40]. In definitiva, si può affermare che nella terapia delle FT streptococciche sporadiche le penicilline e, i nuovi macrolidi, fra questi in particolare la rokitamicina, rappresentano i farmaci di scelta, almeno nelle comunità, dove la percentuale di insuccesso delle penicilline resta al di sotto del 10% e la resistenza alla rokitamicina è minima ^[28,41,44].

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le infezioni delle alte vie respiratorie rappresentano attualmente un'importante problema non solo di carattere medico, per la loro frequenza, ma anche di carattere sociale, per le perdite di giornate lavorative/anno dei genitori che devono accudire i figli.

In età pediatrica le infezioni delle alte vie aeree pongono, inoltre, altre problematiche che possono essere così riassunte:

- difficoltà di reperire materiale biologico su cui eseguire un esame culturale per una corretta e certa diagnosi etiologica e terapia mirata;
- difficoltà di eseguire una corretta diagnosi clinica, data la frequente presenza di reperti obiettivi clinici non sempre indicativi ed in continua evoluzione in rapporto non solo con la reattività soggettiva ma anche con l'etiologia e con le frequenti sovrainfezioni.

Da queste due problematiche deriva la difficoltà di eseguire una terapia il più possibile mirata, importante in particolare nelle infezioni delle vie aeree superiori anche per prevenire l'instaurarsi dei fenomeni di resistenza.

A tutt'oggi le complicanze gravi delle infezioni respiratorie delle alte vie sono sempre più rare ma, nonostante ciò, il medico deve prestare sempre grande attenzione verso questo gruppo di malattie e di agenti etiologici e competenza nella scelta dei farmaci antiinfettivi.

Sebbene queste malattie riconoscono spesso un'etiologia virale, il ruolo svolto dai batteri risulta di gran lunga più importante, per cui ci sembra utile un sommesso richiamo a porre attenzione sia al variare dell'aspetto epidemiologico sia al variare della sensibilità dei patogeni agli antibiotici. Si pensi, ad esempio, all'aumento dell'ampicillino-resistenza dell'*H. influenzae* oppure alla maggiore frequenza nel faringe, di stipti di *M. catarrhalis* produttore di β -lattamasi e di pneumococchi penicillino-resistenti.

Recentemente l'industria farmaceutica ha elaborato nuovi farmaci che da una parte hanno migliorato alcuni aspetti farmacocinetici (i nuovi macrolidi) e, dall'altra, hanno potenziato l'azione verso quei germi divenuti resistenti ai vecchi preparati (penicilline protette, nuove cefalosporine orali, nuovi macrolidi). La sfida fra la ricerca, con la messa a punto di nuovi composti antibatterici, ed i meccanismi di difesa, messi in atto dai patogeni, continua.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHITO GC, DEBBIA EA, PESCE A. *Problematiche microbiologiche emergenti in pediatria*. Riv Inf Ped 1991; 3: 27-34.



2. NELSON WE. *Infectious diseases*. In: BEHRMAN RE, VAUGHAM VC, NELSON WE (Eds). *Textbook of pediatrics twelfth*. WB Saunders Company 1983; 632-7.
3. GWALTNEY JM. *Upper respiratory infections, the common cold*. In: MANDELL GL, BENNET JE, DOLIN R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed, New York: Churchill Livingstone, 1995; 561-6.
4. CASCIO A. *Infezioni dell'apparato respiratorio*. In: CASCIO G. *Malattie Infettive*. McGraw Hill ed 1998; 293-333.
5. DI RIENZO L, DI RIENZO A, BUSINCO L. *Pediatria e Neonatologia*. Edit-Symposia 1999; 2: 229-50.
6. KHARB S, YADAV SP, SINGH H, SINGH GP. *Effect of adenotonsillectomy on arterial blood gases and acid-base balance*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 43: 213-5.
7. TALAAT AM, NAHHAS MM. *Cardiopulmonary changes secondary to chronic adenotonsillitis*. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 30-3.
8. KAVUTKU S, COSKUN S, CEVIK N, KUSKU B, AKKOCLU A. *The importance of pulmonary function tests in adenotonsillectomy indications*. *Indian J Pediatr* 1993; 60: 249-55.
9. BROOK I. *Aerobic and anaerobic bacteriology of adenoides in children: a comparison between patients with chronic adenotonsillitis and adenoid hypertrophy*. *Laryngoscope* 1981; 91: 377-82.
10. GAFFNEY RJ, TIMON CI, FREEMAN DF, WALSH MA, CAFFERKEY MT. *Bacteriology of tonsil and adenoid and sampling techniques of adenoidal bacteriology*. *Respir Med* 1993; 87: 303-8.
11. HUMINER D, PITLIK S, LEVY R, SAMRA Z. *Mycoplasma and Chlamydia in adenoids and tonsils of children undergoing adenoidectomy or tonsillectomy*. *Ann Oto Rhino Laryngol* 1994; 103: 135-8.
12. SCLAFANI AP, GINSBURG J, SHAH MK, DOLINTSKY JN. *Treatment of symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with amoxicillin/clavulanate potassium: short-and long-term results*. *Pediatrics* 1998; 101: 675-81.
13. PRINCIPI N. *La prescrizione corretta degli antibiotici in pediatria: un problema di difficile soluzione*. *Riv Inf Ped* 1989; 3: 161-74.
14. CARAMIA G, TADDEI G, BARTOLUCCI A. *Attualità in tema di faringotonsillite streptococcica l'incidenza*. *Riv Inf Ped* 1989; 3: 207-12.
15. CARAMIA G, RUFFINI E, FRANCESCHINI F. *Aspetti eziopatogenetici e terapeutici delle infezioni respiratorie delle alte vie in età pediatrica*. *Il pediatra* 1994; 15: 24-30.
16. NICOLETTI G, NICOLOSI VM. *Dizionario di patologia umana normale e patologica*. 3a ed, Momento medico 1998.
17. CARAMIA G, RUFFINI E. *La Rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica in pediatria. Studio policentrico controllato tra schemi posologici*. *Antibioticoterapia per la pratica* 1997; 1: 30-35.
18. DAJANI A, TAUBERT K, FERRIERI P, et al. *Trattamento della faringite acuta streptococcica e prevenzione della febbre reumatica: rapporto per gli operatori sanitari*. *Pediatrics* 1995; 6: 541-8.
19. PAVESIO D, DE GEORGIS A, GIRARDO G. *Terapia della faringotonsillite e dell'otite media*. *Riv Inf Ped* 1989; 2: 523-30.
20. DE LALLA F. *Le infezioni delle vie aeree nella pratica clinica*. TB-Today, Catania 1991.
21. KAVEY RW, KAPIAN EL. *Resurgence of acute rheumatic fever*. *Pediatrics* 1989; 84: 858-86.
22. HEFELFINGER DC. *Resurgence of acute rheumatic fever in west Alabama*. *South Med J* 1992; 85: 261-5.
23. ROGARI P. *Incidenza della malattia reumatica in un'area della provincia di Milano dal*



- 1984 al 1991. Riv Inf Ped 1993; 8: 37-42.
24. PRINCIPI N. *Le infezioni respiratorie in età pediatrica*. In: *Immunità, antibiotici e infezioni respiratorie nel bambino*. UTET, Milano 1991
 25. BREESE BB. *A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis*. Am J Dis Child 1977; 131: 514-8.
 26. MATTINA R, COCUZZA C, RESCALDATI R. *Resistenza dello streptococco pyogenes ai macrolidi*. Edit-Symposia Pediatria e Neonatologia 1996; 3: 313-23.
 27. SNELLMAN L, STANG HJ, STANGGM, et al. *Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy*. Pediatrics 1993; 91: 1166-70.
 28. PICHICHERO ME. *Le cefalosporine sono migliori della penicillina nel trattamento della faringotonsillite streptococcica: ma la differenza è di rilievo*. Pediatr Infect Dis J (ed it) 1993; 2: 90-6
 29. MARCHISIO P. *La tonsillite streptococcica: problemi attuali*. In: *Fisiopatologia e terapia in pediatria*. Intramen Communications Milano 1991.
 30. TANZ RR, SHULMAN ST, BARTHEL MJ, et al. *Penicilin plus rifampicin eradicates pharyngeal carriage of group A Streptococci*. J Pediatr 1985; 106: 876-81.
 31. STOLLERMAN GH. *Streptococcus pyogenes (group A)*. In: GORBACH SL, BARLETT JG, BLACKLOW NR (eds). *Infections diseases*. WB Saunders Co, 1992; 1401-25.
 32. CARAMIA G. *Terapia Antiinfettiva Pediatrica*. Piccin Editore, Padova 1983.
 33. NEEMAN R, KELLER N, BARZILAI A, KORENMAN Z, SELA S. *Prevalence of internalisation-associated gene, prtF1, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers*. Lancet 1998; 353: 1974-7.
 34. MATTINA R, RESCALDANI R, MASERA G, COCUZZA G, BRAMATI S, NAVA A. *Valutazione della resistenza dello SBEA ai macrolidi nella faringotonsillite in età pediatrica. Studio di coorte nell'area monzese 1997*. Focus on streptococcus pyogenes. Milano 1997.
 35. COCUZZA CE, LANZAFAME S, COGO R, MATTINA R. *"In vitro" antibacterial activity of rokitamycin compared to other macrolides*. 9th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Milano 1994.
 36. CARAMIA G, MIRAGLIA DEL GIUDICE M. *Efficacia e tollerabilità di rokitamicina nella faringotonsillite streptococcica nel paziente pediatrico*. Il Pediatra 1999; 1: 7-11.
 37. LORLERTRATNA N, CUNNINGHAM C. *Come usare i principali macrolidi in pediatria*. Doctor Pediatria 1997; 9: 23-33.
 38. NEUMAN M. *Vademecum degli antibiotici ed agenti chemioterapici antinfettivi*. 5a Ed. Editrice Sigma Tau Roma 1994; 290-321.
 39. CARAMIA G, RUFFINI E. *Infezioni e farmacoterapia pediatrica*. Casa Editrice Mattioli, Fidenza 1999 (in stampa).
 40. CARAMIA G, RUFFINI E, NOBILINI A, et al. *Il trattamento delle infezioni in età pediatrica: esperienza italiana con una nuova beta-lattamina orale*. Riv Inf Ped 1992; 1: 43-50
 41. CARAMIA G, RUFFINI E, DE BELLIS OM, NOBILINI A, BARTOLUCCI MA. *Efficacy and safety of Rokitamycin vs Amoxicillin in the treatment of acute otitis media in paediatric patients*. Proceedings 17° Int Congress of Chemotherapy. Berlino 1991
 42. DI GIACOMO MV, CINQUE T, BIASINI G, DELLA PENNA MR. *Valutazioni cliniche sulla rokitamicina in bambini con infezioni delle alte vie respiratorie*. ORL Ped, 1994; V: 41-8.
 43. TITTI G, IAIA P, ALOISE L, PERALDO M, BOLDRINI R, FRANCHI D, CASTELLO M. *Studio policentrico in pediatria sull'efficacia e la tollerabilità della rokitamicina nell'otite media acuta e nella bronchite acuta*. Antibiotico-terapia per la pratica 1995; 3: 50-7.
 44. ZUCCOTTI GV, BIASUCCI G, BANDERALI G, MARANGIONE T, RIVA E. *La rokitamicina nel trattamento delle infezioni respiratorie del bambino*. Riv Ped Soc 1998; 40: 137-43

