

Principali infezioni ambulatoriali in età pediatrica: approccio razionale alla terapia antibiotica (II parte)

G. Caramia, E. Ruffini*, A. Carlucci*

*Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" Ancona; *U.O. di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile Ascoli Piceno

Faringotonsillite acuta

La faringotonsillite acuta (FTA) è la terza patologia infettiva più comune in età pediatrica ed è responsabile di circa il 10% delle visite/anno (10). Tra gli agenti eziologici della FTA vi sono numerosi virus, batteri e miceti che spesso causano infezioni autolimitanti senza significative sequele. Sebbene lo Streptococco di gruppo A sia responsabile di una minoranza di casi, meno del 20% in età pediatrica, la sua identificazione è molto importante, considerando l'importanza e l'incremento delle complicanze di tipo suppurativo e della malattia reumatica (10). Tra le possibili complicanze, recentemente è stata descritta una nuova entità denominata PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with group Streptococcal infection) (30). Le manifestazioni includono disturbi ossessivi-compulsivi, tic, iperattività motoria e movimenti coreici a patogenesi probabilmente autoimmune con coinvolgimento dei nuclei della base. Nei casi descritti è stata documentata una infezione da SPY durante o entro un mese dall'esordio. Sono possibili casi ricorrenti in concomitanza di ulteriori infezioni streptococciche. Il quadro si risolve con il trattamento antibiotico (30). Ancora oggi il gold-standard per la diagnosi eziologica di Streptococco di gruppo A delle

FTA rimane il vecchio tampone faringeo considerando che il valore predittivo positivo dei dati clinici è del 54% (10). In questi ultimi anni sono state messe a punto nuove tecniche di diagnosi, in particolare i test rapidi per l'identificazione degli antigeni streptococcici con metodo immunoenzimatico (EIA) che presentano una sensibilità del 97,6% (10). Nella pratica, solo quando il pediatra sospetti fortemente una infezione da SPY, pur in presenza di un test rapido negativo, trova indicazione la coltura da tampone. Il razionale sull'uso degli antibiotici nelle FTA è quello di prevenire la malattia reumatica e le complicanze suppurative, di ottenere una rapida scomparsa dei sintomi e di ridurre il rischio di trasmissione. La prevenzione della malattia reumatica, comunque, si ottiene anche se si ritarda l'inizio della terapia fino al nono giorno dopo l'esordio dei sintomi (31). Attualmente la scelta dell'antibiotico e la durata del trattamento delle FTA è molto dibattuta. Fino a pochi anni fa la penicillina rappresentava il farmaco di scelta. In questi ultimi anni si è osservato che il tasso di eradicazione batterica delle penicilline è diminuito ed inoltre numerosi studi hanno evidenziato che l'amoxicillina, l'amoxicillina clavulanato e le cefalosporine orali sono gravate da una minore incidenza di fallimento batteriologico e clinico (10,32). Per quanto



riguarda la durata della terapia varie indagini hanno dimostrato che trattamenti brevi di 6 giorni con amoxicillina e 5 con amoxicillina clavulanato, cefalosporine orali o claritromicina mostrano una efficacia uguale o superiore rispetto ai tradizionali 10 giorni della terapia con penicillina (10,33,34). Una valutazione particolare deve essere fatta per i macrolidi che, come visto in precedenza, presentano una scarsa attività verso lo SPY. Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia dell'azitromicina (60 mg/kg in 3 giorni, posologia europea o 5 giorni, posologia USA) e della claritromicina nella terapia delle FTA (34,35). Il loro utilizzo dovrebbe essere subordinato alla conoscenza delle resistenze locali dello SPY, alla periodica rotazione degli antibiotici usati e, nei casi di allergia, alle betalattamine (35). Nei casi in cui si sospetta una mancata aderenza al trattamento si può utilizzare la penicillina G benzatina che trova indicazione in questi casi e nella profilassi delle recidive della malattia reumatica (10). L'utilizzo di questo antibiotico nelle FT recidivanti, nei portatori sani di SPY, negli aumenti del titolo antistreptolisinico (TASLO) senza segni clinici e nelle infezioni respiratorie ricorrenti non ha evidenze scientifiche (10). L'amoxicillina/clavulanato e le cefalosporine orali rappresentano i farmaci di scelta nelle ricadute di FTA dopo un ciclo di 10 giorni di trattamento con penicillina V orale (31). La tonsillectomia è una indicazione relativa nei casi di tonsilliti recidivanti solo in casi selezionati: ≥ 7 episodi con infezione da SPY documentati in 1 anno; ≥ 10 episodi documentati in 2 anni; ≥ 9 episodi documentati in 3 anni (36). I dati comunque dimostrano risultati non sempre brillanti (36).

Bronchite acuta e broncopolmonite acuta
La bronchite acuta (BA) è la quarta malattia

più frequente in età pediatrica ed il picco di massima incidenza è il 2° anno di vita, dove occorre in circa il 7% dei bambini (37). Spesso è preceduta da segni di RFA mentre la febbre è un segno variabile e quando presente è bassa (37). La fase acuta dura generalmente 3-5 giorni seguita da un periodo di convalescenza di circa 1-2 settimane (37). L'eziologia della BA in età pediatrica è prevalentemente virale, mentre rara è quella batterica in particolare da HI e da MC; negli ultimi anni sempre più spesso sono riscontrate infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (38). Un trattamento antimicrobico precoce con amoxicillina/clavulanato o cefalosporine orali di II^a e III^a generazione può trovare indicazioni in casi selezionati come una preesistente patologia polmonare o un'immunodepressione primitiva o secondaria (37-39). Per le infezioni documentate da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* i macrolidi sono i farmaci di prima scelta (38). La broncopolmonite acuta (BPA) è abbastanza frequente in età pediatrica e in età prescolare interessa circa 30-40/1.000 bambini/anno e 10-20/1.000 bambini/anno in età scolare (40). Tra le BPA contratte in comunità solo le forme gravi richiedono il ricovero in ospedale per un trattamento parenterale (Tab. VIII) (40). Lo SP e il *Mycoplasma pneumoniae* sono i patogeni più comuni nelle BPA in età pediatrica (40). Nei primi 5 anni di vita l'incidenza delle infezioni da SP è circa 9 casi/1.000 per anno mentre quella da *Mycoplasma* è circa 2 casi/1.000 per anno. Nei bambini di età compresa tra 5 e 15 anni l'incidenza dello SP è di 5 casi/1.000 mentre quella del *Mycoplasma* è circa 7 casi/1.000 (40). Patogeni meno frequenti nella BPA sono



Tabella VIII. Criteri per il ricovero delle BPA acquisite in comunità (da: Lakhanpaul M. et al. 2004; mod.).

Segni o sintomi

- Età <4 mesi
- Difficoltà respiratoria
 - Apnea
 - FR >50/min. nel lattante e >40/min. nel bambino
 - Rientramenti intercostali
 - Gemito
 - Alitamento delle pinne nasali
- Ipossiemia
 - Saturazione di O₂ <92%
 - Cianosi
- Stato tossico-settico
- Disidratazione e vomito
- Peggioramento clinico nonostante la terapia antibiotica
- Fattori di rischio associati*

*Cardiopatia congenita, broncopneumopatia cronica, Sindrome delle ciglia immobili, immunodeficienza congenita o acquisita, asplenia anatomica o funzionale, patologia neuromuscolare, RGE, condizioni ambientali sfavorevoli

l'HI tipo b, in misura minore dopo l'introduzione della vaccinazione, e la MC (40,41). Così come l'immunizzazione ha ridotto drasticamente l'incidenza delle infezioni invasive da HI, la recente introduzione del vaccino eptavalente antipneumococcico ha avuto simili effetti

sulle infezioni da SP, comprese le BPA (21,41,42). Infine bisogna segnalare che in circa il 30% dei casi si assiste ad una concomitante infezione virale e batterica (41). Sebbene l'eziologia delle BPA comunitarie sia virale in oltre il 50% dei casi, è giustificato sempre un trattamento antibiotico sia per il sospetto di una secondaria sovrainfezione batterica che per la difficoltà di differenziazione clinica tra le varie forme eziologiche. Per evitare che alla sovrapprescrizione di antibiotici si associ anche il rischio di un insuccesso terapeutico, il trattamento delle BPA comunitarie deve tenere conto dell'incidenza degli agenti eziologici nelle varie fasce d'età e della loro sensibilità agli antibiotici. La tabella IX riporta i più frequenti patogeni e i farmaci di scelta. La durata della terapia in queste forme va adattata al singolo caso, in ogni modo è continuata per almeno 3 giorni successivi alla remissione della febbre e alla riduzione dei segni clinici e non deve essere mai inferiore a 7-10 giorni (41). Per quanto riguarda il dosaggio dell'azitromicina è di 30 mg/Kg in 3 giorni (posologia europea) o 5 giorni (posologia USA, 10 mg/Kg il primo giorno seguito da 5 mg/Kg/die nei restanti quattro) (41).

Tabella IX. Farmaci di scelta nella terapia delle BPA ambulatoriali (da: Ostapchuk M. et al. 2004; mod.).

	Età	
	>4 mesi - <5 anni	>5 anni
Germi comuni	SP, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , SP, <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Germi meno comuni	HI, MC, SA, SPY, <i>Neisseria meningitidis</i>	HI, <i>Legionella spp.</i> , SA, SPY
Farmaci di I ^a scelta	Amoxicillina (90 mg/Kg/die)*	Azitromicina o claritromicina
Farmaci di II ^a scelta	Amoxicillina/clavulanato Cefalosporine orali di II ^a -III ^a Azitromicina, claritromicina	Amoxicillina/clavulanato Amoxicillina (90 mg/Kg/die) Cefalosporine orali di II ^a -III ^a

*Considerare iniziale dose di ceftriaxone i.m. (50 mg/Kg) per un giorno seguito da terapia per os



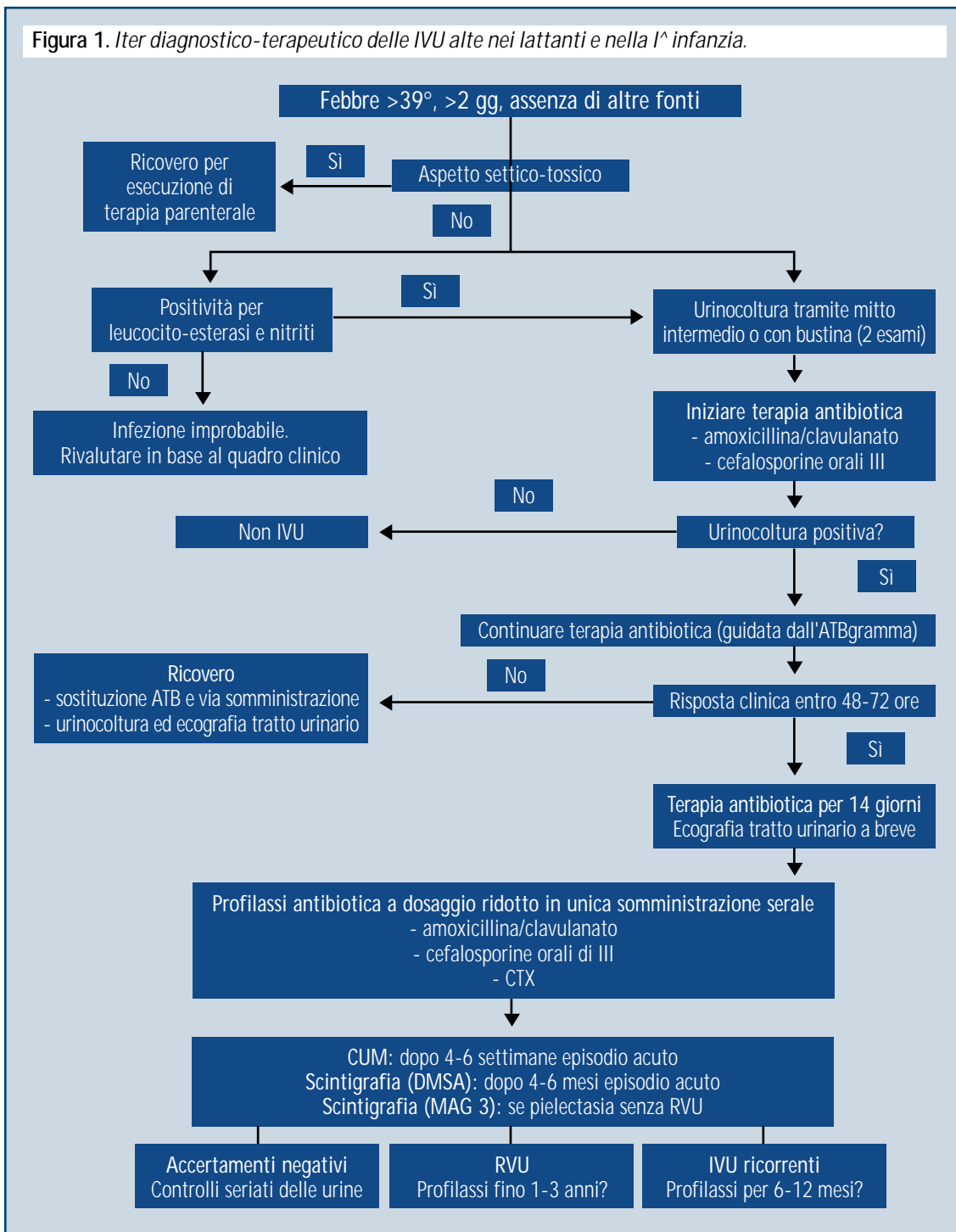
Infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono frequenti in età pediatrica ed il rischio cumulativo nei primi 10 anni di vita è dell'1,1% nei maschi e del 3% nelle femmine (43). Inoltre è frequente il riscontro di infezioni ricorrenti, spesso asintomatiche, con un rischio dopo il primo episodio di IVU del 30% e del 60-75% dopo il secondo e terzo episodio (43). La diagnosi clinica di IVU è problematica nei primi due anni di vita dove, all'elevata prevalenza (circa 5%), si contrappone l'aspecificità dei sintomi (febbre, anoressia, turbe gastrointestinali, irregolare crescita ponderale) (43). Nella II^a e III^a infanzia la diagnosi clinica è più agevole in quanto sono generalmente presenti i sintomi a carico delle vie urinarie come dolore in sede lombare e/o sovrapubico, disuria, pollachiuria, incontinenza o ritenzione urinaria, enuresi (43). In genere sono distinte forme a localizzazione alta o pielonefrite e forme a localizzazione bassa o cistite (43). La coltura delle urine rimane il gold-standard per la diagnosi (44). Nei bambini collaboranti e continenti il mitto intermedio è una tecnica adeguata in particolare se la ripetizione della coltura dimostra lo stesso germe (44,45). Nei lattanti e nella prima infanzia, nonostante sia possibile la raccolta delle urine al volo in contenitori sterili (clean-catch urine), che presentano al pari del mitto intermedio una sufficiente attendibilità, la puntura sovrapubica è la tecnica di eccellenza così come il cateterismo transuretrale che ha una sensibilità del 95% ed una specificità del 99% comparata alla puntura sovrapubica (44,45). Queste ultime metodiche sono invasive e non ben accettate dai genitori perciò sono indicate nei lattanti con urosepsi quando è necessario eseguire una coltura prima di iniziare una

terapia antibiotica e.v. (44,45). Il metodo della bustina o sacchetto autoadesivo è una tecnica di facile esecuzione, non invasiva e gravata da un elevato tasso di falsi positivi (85%); ma nonostante ciò si considera attendibile, se sono state rispettate le dovute norme di igiene, in presenza di due campioni consecutivi positivi allo stesso germe (45,46). La negatività della coltura ottenuta con il sacchetto autoadesivo, comunque, elimina la diagnosi di IVU se il bambino non ha eseguito terapia antibiotica e se le urine non sono state contaminate da un antibatterico cutaneo (45). In ambito ambulatoriale può essere utile anche l'analisi delle urine attraverso lo stick per leucocito-esterasi e nitriti. Tale esame può essere d'aiuto nel rafforzare il sospetto di IVU ottenuto con tecniche non adeguate. La positività di entrambi i test si associa ad una sensibilità del 93% (range 90-100%) ed una specificità del 72% (range 58-91%) (45). L'eziologia delle IVU in età pediatrica è sostenuta da enterobatteri tra cui il più frequente è l'EC (80-90%) seguito da *Proteus mirabilis*, specie nei maschi dopo l'anno di vita (43,46). Raramente intervengono altri germi Gram-negativi come la *Klebsiella* spp. in soggetti con malformazioni urinarie o Gram-positivi come gli Enterococchi e gli Stafilococchi in femmine in età prepubere (46). Le problematiche terapeutiche riguardano soprattutto le IVU alte che possono determinare complicanze a distanza, quali cicatrici renali, mentre quelle basse, pur essendo spesso ricorrenti, non si associano a sequele tardive (43). Nel sospetto clinico di IVU la terapia antibiotica va iniziata al più presto, anche prima della conferma microbiologica, con la riserva di sospenderla se l'infezione è esclusa; una terapia precoce riduce il rischio di cicatrici renali (43,44). La scelta della via



Figura 1. Iter diagnostico-terapeutico delle IVU alte nei lattanti e nella I^ infanzia.



di somministrazione dell'antibiotico, nonché la decisione di ricoverare il bambino, dipendono dall'età e dalla gravità del quadro clinico ed un aspetto tossico-settico impone sempre l'ospedalizzazione e una terapia parenterale (Fig. 1). L'amoxicillina, data l'elevata resistenza dei ceppi di EC, non è più il farmaco di scelta mentre l'amoxicillina clavulanato e le cefalosporine di III^a generazione, in particolare il cefixime, offrono tutte le garanzie di efficacia sia per lo spettro antibatterico sia per le caratteristiche farmacocinetiche (47,48). Le pielonefriti in età pediatrica possono essere trattate con cefalosporine orali o con terapia parenterale breve (2-4 giorni con aminoglicoside in monodose) seguita da terapia orale per un totale di 10-14 giorni (47). Nella sindrome pollachiuria-disuria vari studi hanno dimostrato che terapie brevi di 2-4 giorni appaiono efficaci al pari di quelli di 7 giorni (49).

Nei bambini sottoposti ad accertamenti dopo un primo episodio di IVU si riscontra un'anomalia di tipo ostruttivo fino al 4% dei casi, un reflusso vescico-ureterale (RVU) nell'8-40% dei casi mentre il rischio di un'eventuale recidiva dell'infezione è maggiore entro il primo mese dall'episodio acuto (43,44). Per tali motivi, dopo aver controllato l'episodio acuto, è giustificata l'istituzione di una profilassi antibiotica a dosi ridotte in unica somministrazione serale (1/3 della dose) fino all'esecuzione delle indagini strumentali (cistouretrografia minzionale o scintigrafia) (43,44). Gli antibiotici che sono utilizzati nella chemiopprofilassi sono l'amoxicillina/clavulanato, le cefalosporine orali di III^a generazione e il cotrimoxazolo (50). Dopo l'esecuzione degli accertamenti strumentali sull'utilità della profilassi serale non tutti gli autori sono concordi. Se nelle

IVU ricorrenti la terapia profilattica è efficace, nel RVU i dati sono discordanti (50,51). A tale riguardo ci possono essere precise indicazioni su come il RVU di grado superiore al III e bilaterale, le recidive frequenti di pielonefrite e la mancata compliance da parte della famiglia (50). Per quanto riguarda la durata sembra ragionevole la sospensione al raggiungimento della maturità sfinteriale (continenza urinaria e fecale) anche se nei maschi con RVU monolaterale e non elevato è giustificato un tentativo di sospensione dopo l'anno di vita (50).

Conclusioni

La terapia antibatterica rappresenta, per il pediatra di famiglia, un notevole impegno sia per l'elevata incidenza di malattie infettive in questa fascia d'età sia per la continua introduzione di nuovi antibiotici che necessitano di essere "conosciuti" nelle loro caratteristiche antibatteriche e farmacocinetiche e "confrontati" con quelli già a disposizione per l'efficacia e la sicurezza. È innegabile l'eccessivo, e spesso inopportuno, utilizzo degli antibiotici, con il conseguente sviluppo di resistenze batteriche. Bisogna pertanto rivalutare criticamente il loro uso, avendo di fronte l'obiettivo di trattare solo quelle infezioni che ne ricavano un beneficio certo e di ricorrere alla rotazione del tipo di antibiotici utilizzati per ovviare in qualche modo all'insorgenza delle resistenze (52). Non va però negato che gli antibiotici hanno rappresentato una grande conquista del ventesimo secolo ed hanno contribuito, in maniera determinante, alla riduzione della morbilità e mortalità e al progresso in ambito medico. Vanno, pertanto, ampliate le



ricerche per nuovi farmaci antibatterici ed approfondite le strategie terapeutiche, come ad esempio le terapie brevi che permettono una minore pressione sulla flora batterica, il

numero delle somministrazioni per una migliore compliance, la variazioni delle dosi e le possibili associazioni per le infezioni più gravi.

Bibliografia

30. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:356-361.
31. American Academy of Pediatrics. Red book: report of the committee on infectious disease (28th edition). 2003.
32. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-882.
33. Brook I. Antibacterial therapy for acute group A streptococcal pharyngotonsillitis: short-course versus traditional 10-day oral regimens. *Paediatr Drugs* 2002;4:747-754.
34. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:129-134.
35. Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN et al. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:857-865.
36. van Staaij BK, van der Akker EH, van der Heijden GJMG et al. Adenotonsillectomy for upper respiratory infections: evidence based? *Arch Dis Child* 2005;90:19-25.
37. Brunell PA. What is acute bronchitis? *Infectious Disease in Children*, March 2001.
38. Miraglia del Giudice M, De Luca MG, Miraglia del Giudice M. Le infezioni delle vie aeree inferiori. In: *Malattie infettive pediatriche*. Nicola Principi ed. EDIMES 2000, Pavia.
39. Becker L, Glazier R, McIsaac W et al. Antibiotics for acute bronchitis. In: *Cochrane Library*, 3, 2000. Oxford.
40. Lakhapaul M, Atkinson M, Stephenson T. Community acquired pneumonia in children: a clinical update. *Arch Dis Child* 2004;89:29-34.
41. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician* 2004;70:899-908.
42. Black SB, Shinefield HR, Ling S et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-815.
43. Hellerstein S. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2003;55:395-406.
44. Pettaragaru A, Alon US. Urinary tract infection in childhood. *Minerva Pediatr* 2003;54:401-413.
45. American Academy of Pediatrics. The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-852.
46. Marra G, Oppezzo C. Diagnosi e terapia delle infezioni delle vie urinarie in età pediatrica. *Giorn It Inf Ped* 2001;1:34-38.
47. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *The Cochrane Library*, 2004;4.
48. Zanchetta S, Praderio R, Marcer G. Infezioni delle vie urinarie in età pediatrica: un problema sempre attuale, *Edit-Symposia* 2003;3:293-307.
49. Michael M, Hodson EM, Craig JC et al. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1.
50. Zanchetta S, Praderio R, Marcer G. La gestione del bambino con reflusso vescico-ureterale vista dal pediatra. *Edit-Symposia* 2003;2:145-149.
51. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *The Cochrane Library*, 2004;4.
52. Dubberke ER, Fraser VJ. Cycling and Other Strategies to Slow and Reverse Antibiotic Resistance. *Infect Med* 2004;21:544-556.

