



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 3, n. 11

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

Infezioni da batteri atipici

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Infezioni respiratorie da batteri atipici e intracellulari: <
epidemiologia, prevalenza e persistenza

Alte e basse vie respiratorie: un legame <
nelle infezioni da batteri atipici?

Asma: un ruolo per i batteri atipici? <

Polmoniti atipiche <

La tosse cronica o <
ricorrente nel bambino

Terapia delle infezioni <
da patogeni atipici

Necrologio	1
<i>Obituary notice</i>	
Editoriale	2
<i>View point</i>	
Infezioni respiratorie da batteri atipici e intracellulari: epidemiologia, prevalenza e persistenza	3
<i>Respiratory infections caused by atypical and intracellular bacteria: Epidemiology, prevalence and persistence</i>	
<i>Francesco Blasi, Enrica Bucchioni</i>	
Alte e basse vie respiratorie: un legame nelle infezioni da batteri atipici?	14
<i>Upper and lower airways: is there a link in their involvement during atypical bacteria infections?</i>	
<i>Susanna Esposito, Samantha Bosis, Enrica Begliatti, Annalisa Lastrico, Claudia Tagliabue, Laura Cesati, Nicola Principi</i>	
Asma: un ruolo per i batteri atipici?	21
<i>The role of atypical bacteria in the onset of asthma</i>	
<i>Ilaria Romei, Barbara Boseggia, Elisa Milanese, Romina Fabbri, Attilio Loris Boner</i>	
Polmoniti atipiche	31
<i>Atypical Pneumonia</i>	
<i>Fabio L.M. Ricciardolo, Francesco M. Risso, Federica Sabatini, Giovanni A. Rossi</i>	
La tosse cronica o ricorrente nel bambino	44
<i>Chronic or recurrent cough in children</i>	
<i>Cristina Panizzolo, Angelo Barbato</i>	
Terapia delle infezioni da patogeni atipici	51
<i>Treating infections caused by atypical pathogens</i>	
<i>Francesco Scaglione</i>	
Lettera al direttore	59
<i>Letter to editor</i>	
<i>Salvatore Tripodi, Umberto Pelosi</i>	
Congressi	62
<i>Congresses</i>	
Nuove frontiere nella diagnosi e nel trattamento delle malattie polmonari del bambino	64

Direttore scientifico

Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico

Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica

Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

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)

Direttore responsabile

Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2003 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Obituary notice

Il 24 giugno scorso è morto improvvisamente il prof. Maurizio Miraglia Del Giudice, professore ordinario di Pediatria, Direttore del Dipartimento di Pediatria presso la II Università degli Studi di Napoli e autorevole figura nel mondo accademico della medicina nazionale. Il prof. Miraglia Del Giudice è stato uno dei fondatori e dei padri storici della pneumologia pediatrica italiana. Aveva diretto il Gruppo di Studio di Broncopneumologia Pediatrica della Società Italiana di Pediatria nel triennio 1990-1992. I suoi amici più cari lo ricordano così.

Per Maurizio

Ci sono uomini la cui esistenza terrena non passa inosservata e la cui figura non sarà mai dimenticata. Uno di questi uomini eri Tu. Il tratto dei modi, l'eleganza innata, quel non so che di singolare che Ti apparteneva e che Ti distingueva dagli altri hanno sempre costituito per tutti noi un motivo di ammirazione. La Tua onestà intellettuale è stata un punto di riferimento assoluto.

Se oggi siamo qui, molto è dovuto a Te. Quel giorno a Pisa fosti Tu a voler spazzare via il vecchio e ad aprire gli orizzonti a nuove possibilità. Avevi capito che era l'unico modo per farci crescere e solo Tu avevi allora la forza per certe scelte. Anticipavi i tempi, pensavi già agli altri, ai più giovani ai quali indicavi la strada. Abbiamo seguito il sentiero da Te suggerito e ci hai lasciato andare quando hai intuito la nostra autonomia. Sei stato il vero nucleo di coesione, il legame equilibrato tra "vecchio" e "nuovo".

Abbiamo avuto il privilegio di apprendere molto da Te. La capacità di non scoraggiarsi, di cercare di capire gli altri, di saper intravedere sempre prospettive diverse, ma anche la fermezza delle decisioni sulle cose in cui si crede. Su questo esempio abbiamo costruito il modello di aggregazione umana, non solo culturale, che caratterizza la nostra Società. Te ne siamo grati.

In tanti Ti dobbiamo qualcosa. Credevi nel merito, non sopportavi l'ingiustizia, confidavi nei giovani. Questo Tuo nobile senso di equità Ti ha impegnato nel rispetto di un dovere morale che Ti ha posto al di sopra di tutti. Hai distribuito consigli con la semplicità del tuo carattere, ma con l'esperienza del vecchio saggio. Hai suggerito le scelte che abbiamo condiviso con Te. Sarà un nostro dovere portarle a termine.

Non è mai il momento di andarsene. Per Te ancora di più. Perché avevi ancora tanto da dare, da fare, da amare. Il vuoto che lasci ci riempie di riflessioni. Siamo tutti più poveri, ma ci faremo forza per riuscire ad essere migliori. Ci mancheranno la Tua voce unica, il Tuo carisma insostituibile, le frasi celebri in dialetto napoletano intrise di saggezza antica, la capacità di risolvere con semplicità le situazioni più difficili, la consapevolezza della Tua "presenza". Ci manchi e ci mancherai. Siamo però sicuri che continuerai ad illuminare le nostre menti. Nel momento delle scelte importanti ci chiederemo cosa avresti fatto Tu.

Ci stringiamo attorno ai tuoi cari, che erano il Tuo orgoglio più vero e l'espressione più alta della Tua vita. Ti ringraziamo per ciò che ci hai dato e ci sforzeremo di trasmettere a chi non Ti ha conosciuto l'esempio che ci hai lasciato e il ricordo che non ci abbandona. Ciao Maurizio.

I tuoi amici

Lo *Streptococcus pneumoniae* e i batteri atipici rappresentano la causa più frequente di infezione delle vie aeree inferiori nel bambino in età scolare, determinando sia infezioni acute (es. polmonite di comunità), sia infezioni a lenta risoluzione (es. nell'asma).

Una terapia antibiotica empirica a largo spettro ha il rischio di favorire l'insorgenza di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* resistenti.

Un miglioramento delle tecniche diagnostiche per i batteri atipici con dosaggio anticorpale, uso della PCR, etc. permette la loro identificazione e quindi un uso più mirato della terapia antibatterica.

Questo volume della Rivista ha lo scopo di fornire al pediatra un aggiornamento su tali patogeni, sulle tecniche diagnostiche più recenti, sulla terapia e la prevenzione.

Angelo Barbato
e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Francesco Blasi, Enrica Bucchioni

Istituto Malattie Respiratorie, Università di Milano, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano

Infezioni respiratorie da batteri atipici e intracellulari: epidemiologia, prevalenza e persistenza

Respiratory infections caused by atypical and intracellular bacteria: Epidemiology, prevalence and persistence

Parole chiave: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, infezioni respiratorie

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, respiratory infections

Riassunto. Gli studi più recenti hanno evidenziato un'elevata incidenza di infezione da patogeni cosiddetti atipici, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella* spp. L'incidenza di questi patogeni nelle polmoniti acquisite fuori dall'ospedale è all'incirca del 20-30%. Le polmoniti da *Mycoplasma* e *Chlamydia* sono per lo più lievi-moderate in termini di gravità mentre quelle da *Legionella* sono caratterizzate da un decorso per lo più grave. Tuttavia sono riportati casi gravi anche in corso di infezione da *Mycoplasma* o *Chlamydia*. La coinfezione patogeno atipico-patogeno "tipico" ha probabilmente delle implicazioni in termini di approccio terapeutico dal momento che vi sono evidenze che l'infezione mista sia associata con una prognosi peggiore. I patogeni atipici sono stati associati anche ad altre forme respiratorie quali wheezing ricorrente, asma bronchiale e bronchite cronica sia come agenti di riacutizzazione sia come agenti in grado di modificare la storia naturale di queste affezioni.

Summary. Recent studies have evidenced a high incidence of infections caused by the so-called atypical bacteria *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella* spp.

Most of the Community Acquired Pneumoniae (CAP) within the 5 to 20 year-old age group is caused by infections by *M. pneumoniae*, while only 1-27% of CAP is caused by *Legionella* infections, and 6-20% by *Chlamydia pneumoniae*. These figures are, however, somewhat variable depending on factors such as setting of the study population, age-group examined, and diagnostic methods used.

The worse recoveries from pneumonia occur with infections of *Legionella*, although severe cases have also been reported for *Mycoplasma* and *Chlamydia*. Mixed co-infections of atypical pathogen-typical pathogen result in worse prognoses and thus have implications in terms of therapeutic approach.

Accettato per la pubblicazione il 26 agosto 2003.

Corrispondenza: Prof. Francesco Blasi, Istituto di Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Milano, Pad. Litta, IRCCS Ospedale Maggiore di Milano, via F. Sforza, 35, I-20122 Milano; e-mail: francesco.blasi@unimi.it

Introduzione

I patogeni atipici sono sempre maggiormente implicati nell'eziologia delle infezioni respiratorie delle basse vie aeree (LRTI), sia negli adulti che nei bambini. L'assenza di test diagnostici standardizzati, semplici e rapidi e la difficoltà nel differenziare dal punto di vista clinico-radiologico le infezioni dovute a patogeni atipici, porta a sottostimare l'importanza di un trattamento empirico inefficace.

Questo articolo ripercorre le informazioni chiave sull'identificazione e la diagnosi di patogeni atipici, la loro prevalenza negli adulti e nei bambini e la gestione delle strategie terapeutiche generalmente accettate per coprire i rischi di infezioni da "atipici".

Definizione

Il termine "atipici" è stato usato per la prima volta nel 1983 (1) per descrivere un'infezione atipica del tratto respiratorio con "polmonite atipica". Nel 1944 l'agente Eaton è stato individuato (2) in uno studio sull'eziologia di polmoniti atipiche, e nel 1962, quando il nome di agente Eaton fu cambiato in *Mycoplasma pneumoniae*, dopo la sua crescita su terreni agar, è stato riconosciuto come la prima causa di polmoniti atipiche (3). Quando la *Legionella* spp è stata per la prima volta descritta nel 1976 e la *Chlamydia pneumoniae* nel 1986, si riconobbe che tutti questi agenti provocavano manifestazioni simili e nacque l'idea di una sindrome da polmonite atipica.

Il termine "patogeni atipici" copre un ampio range di patogeni respiratori implicati in una grande varietà di malattie che includono le polmoniti acquisite in comunità (CAP). L'originale definizione del termine include *Mycoplasma pneumoniae* (*M pneumoniae*), varie *Legionella* spp, *Chlamydia pneumoniae* (*C pneumoniae*), *Coxiella burnettii*, e i virus respiratori, specialmente influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, il virus respiratorio sinciziale e il virus Epstein-Barr. Più recentemente patogeni come la tularemia, *Leptospira* e virus che causano la sindrome polmonare da hantavirus sono stati aggiunti così come i nuovi patogeni *Chlamydia*-simili, che causano la CAP (4).

Per semplificare la definizione, il termine "patogeni atipici" è ora universalmente usato per identificare in particolare tre batteri, *M pneumoniae*, *C pneumoniae* e *Legionella* spp. Inoltre precedenti tentativi di dividere i pazienti con CAP tra quelli che avevano una sindrome da polmonite atipica e quelli con sindrome da polmonite tipica non hanno avuto successo (5). Il fatto è che le manifestazioni cliniche della CAP sono determinate dallo stato immunologico del paziente tanto quanto dal patogeno (4) la considerevole sovrapposizione della sintomatologia tra polmoniti da atipici e da eziologia tipica (6-8) preclude l'accurata predizione delle cause in base ai dati radiologici e clinici (4).

Diagnosi/Identificazione

Un'attendibile diagnosi eziologica di CAP e di altre malattie respiratorie in cui i patogeni atipici sono implicati è difficile, a causa dell'assenza di un accurato e riproducibile "gold standard" contro il quale confrontare nuove metodiche (4). Le tecniche di laboratorio per l'isolamento di patogeni atipici dalle secrezioni respiratorie sono costose e non sempre di facile applicazione, rendendole così inadatte per la maggior parte dei centri di ricerca (4). La bassa sensibilità delle colture di laboratorio per i patogeni atipici (9, 10) fa sì che la maggioranza degli studi usi dati sierologici per la diagnosi eziologica: pur tenendo conto che i test sierologici non sono sempre specifici, questo test rimane il metodo più pratico attualmente disponibile.

Sierologia

La prima tecnica sierologica usata, ancor oggi in uso, è la fissazione del complemento. Il beneficio maggiore è che è semplice da usare ma ha una

bassa sensibilità. La successiva metodica ha usato la tecnica a fluorescenza, particolarmente la microimmunofluorescenza (MIF) e i metodi di agglutinazione (per la diagnosi di *M pneumoniae*). Usando crescenti diluizioni di siero queste metodiche misurano la più grande diluizione in cui la fluorescenza o l'agglutinazione è osservata. Queste metodiche possono subire l'errore dell'osservatore (4) perciò le tecniche enzimatiche, quali le ELISA, sono state sviluppate per consentire una "oggettivizzazione" della lettura. Le metodiche in ELISA sono discretamente affidabili per la titolazione anticorpale di *Mycoplasma* e *Legionella* ma molto meno per *Chlamydia*.

C'è una buona correlazione tra le varie tecniche di laboratorio per *M pneumoniae* (11, 12) e *C pneumoniae* (13) usando gli anticorpi IgG e IgM. Recenti determinazioni hanno anche suggerito l'uso degli anticorpi IgA, ma i dati non sono ancora completi (4). Studi su campioni di pazienti con riacutizzazione di bronchite cronica (AECB), confrontati con i campioni di controllo, hanno confermato la grande prevalenza di IgG e IgM, ma non di IgA, come marker di infezione acuta (13). I criteri accettati per una diagnosi sierologica di infezione in atto sono un aumento di quattro volte del titolo dell'anticorpo (o un corrispondente cambio nella densità ottica nelle metodiche enzimatiche) tra il valore iniziale e un campione ottenuto nel periodo di convalescenza in almeno uno di questi tre anticorpi. Un alto titolo o una densità ottica delle IgM in un singolo campione è anche accettato come evidenza di infezione, ma simili criteri per le IgA e IgG sono soggetti a costanti dibattiti. Il fatto che gli studi possano misurare diversi antigeni può in parte essere la spiegazione della grande varietà nella frequenza in cui i patogeni atipici vengono riportati in letteratura (4).

La MIF è l'unico test sierologico per *C pneumoniae*, che è possibile trovare in commercio, raccomandato dal Centers for Disease Control and Prevention and the Laboratory Centre for Disease Control (14).

Un ulteriore test non sierologico per la diagnosi di *Legionella* è il ritrovamento dell'antigene urinario di questo patogeno atipico, questo test è molto sensibile, tuttavia i kit oggi in commercio, ampiamente disponibili, possono identificare il solo sierogruppo 1 di *Legionella pneumophila* (Bionax, USA), responsabile peraltro di più di 85% delle infezioni registrate in Italia. Tuttavia è presente sul

mercato anche un kit (Biotest, Germania) in grado di identificare anche altre specie di *Legionella*, il test non è approvato da FDA. Un altro potenziale effetto negativo è che questo test diventa positivo solo dopo alcuni giorni di malattia (4).

Polymerase chain reaction (PCR)

Per superare le limitazioni poste dall'uso di test sierologici, si è applicata la PCR come un metodo rapido e sensibile per l'identificazione di patogeni atipici. Questa metodica replica una sequenza selezionata *in vitro* di DNA, richiede circa 5 ore per completare l'esame e può identificare addirittura un unico microrganismo. Il principale problema con la PCR è che quando ci si accinge ad esaminare le secrezioni respiratorie c'è l'incapacità di questo test a differenziare la vera patologia respiratoria dalla presenza nei portatori "sani" di organismi atipici (15-18). Le tecniche invasive che usano campioni dai fluidi prelevati da un bronco-lavaggio (19, 20) o materiale ottenuto da aspirazione transtoracica (21, 22) superano questi problemi, ma è altresì vero che queste procedure non sono usate nella routine pratica.

Nonostante i sopracitati problemi la PCR risulta la più promettente metodica del futuro per la diagnostica di queste infezioni.

Il progresso nella tecnica e nell'interpretazione dei risultati potrebbe far rientrare questo test rapido e sensibile nell'elusivo termine di "gold standard" per la diagnosi (4).

Nell'adulto

Evidenze cliniche e radiologiche

Nella CAP c'è un ampio spettro di manifestazioni cliniche che precludono la possibilità di diagnosticare facilmente una polmonite da patogeni atipici rispetto ad una a eziologia tipica. Le CAP causate da *M pneumoniae* sono generalmente considerate una malattia lieve, ma studi condotti con lo scopo di distinguere, sul sospetto clinico, questa eziologia rispetto ad un altro patogeno non hanno avuto successo (23, 24). Inoltre *M pneumoniae* si è dimostrato essere una causa di forme cliniche gravi (25, 26) e manifestazioni infiammatorie ritardate quali la bronchiolite obliterante come complicanze di polmonite (27).

Nella CAP la sintomatologia di *C pneumoniae* è stata descritta più lieve, ma clinicamente simile alle

polmonite da pneumococco (28). Tuttavia anche *C pneumoniae* è in grado di sostenere forme gravi soprattutto nell'anziano con comorbidità (29-31) ed è implicata in circa il 10% delle CAP gravi (32). La CAP causata da *Legionella spp* è generalmente riconosciuta come una malattia grave, tuttavia è stato mostrato che vi è un ampio spettro di gravità sintomatologica che può essere riscontrato senza caratteristiche distintive. Similarmente c'è un'ampia distribuzione delle manifestazioni radiologiche che non sono in grado di differenziare l'eziologia da *Legionella* nella CAP basandosi su questa sola evidenza (24, 31, 33). Il comprendere l'epidemiologia di casi locali di *Legionella* è importante nella diagnosi delle infezioni da *Legionella* che hanno un'importante implicazione per la salute pubblica (34, 35).

AECB

C pneumoniae è il più frequente patogeno atipico associato con le esacerbazioni acute della bronchite cronica (AECB) (36, 37), tuttavia è riconosciuto anche un ruolo per *Mycoplasma pneumonia* (38). L'infezione cronica da *C pneumoniae* contribuisce alla progressione nella bronchite cronica con un effetto tossico sulle cellule epiteliali bronchiali, diminuendo la funzionalità ciliare e aumentando l'infiammazione cronica attraverso la produzione di citochine infiammatorie (36). Molti dati supportano l'associazione tra *C pneumoniae* e la severità dell'AECB (36, 38). Così come in pazienti con CAP, è difficile diagnosticare la presenza di patogeni atipici solo sulla base di evidenze cliniche.

Prevalenza

CAP

La prevalenza dei patogeni atipici nella CAP è ampiamente studiata. Pubblicazioni recenti hanno mostrato una prevalenza di questi patogeni tra 8% (39) e il 63% (40). Questa ampia variazione potrebbe essere dovuta alle differenze nelle tecniche diagnostiche usate nei diversi studi, ma ci sono anche altri fattori che possono influenzare la percentuale di prevalenza.

Studi hanno dimostrato una percentuale di prevalenza maggiore nei pazienti ambulatoriali rispetto ai pazienti ospedalizzati, e una più bassa di prevalenza nei pazienti anziani ricoverati nelle case di riposo (4). La distribuzione geografica dei patogeni atipici è un altro fattore che va considerato, così

come la stagionalità e la variabilità nel tempo delle epidemie. I test sierologici di campioni ottenuti sia nella fase acuta di CAP che nella fase di convalescenza può aumentare le possibilità di un'accurata diagnosi per identificare patogeni atipici.

Questa tecnica è stata usata in un recente studio osservazionale condotto in 15 ospedali di otto province canadesi (41), in cui 539 campioni di siero acuti e 272 campioni di pazienti convalescenti sono stati prelevati per determinare la presenza di batteri e virus. Gli autori hanno confermato che *C pneumoniae* è un importante patogeno nei pazienti con CAP (8,1%) sia come principale patogeno (38,1%= 42) che come co-patogeno, molto frequentemente associato a *S pneumoniae*, a virus respiratori sinciziali e virus influenzali di tipo A. Questo studio dimostra anche un aumento della sieropositività di *C pneumoniae* con l'avanzare dell'età, dato che conferma precedenti osservazioni (42).

I risultati e le conclusioni di questo ampio studio sono state analizzate in un editoriale dello stesso giornale (43) in cui è stata sottolineata la necessità di raccogliere ulteriori campioni con la stessa metodica ed evidenziando la necessità di accurate informazioni sull'impatto di *C pneumoniae* nella mortalità e morbilità della CAP.

La *tabella 1* riassume i dati sulla prevalenza da studi di pazienti con CAP e dimostra le ampie variazioni nelle percentuali. L'ultimo studio riportato in *tabella* è particolarmente interessante (51) perché include 109 pazienti con CAP, arruolati consecutivamente in 15 mesi in cui l'eziologia è stata determinata con

metodiche convenzionali (sangue, espettorato, colture e studi sierologici) e con colture e test di biologia molecolare, con ricerca di antigeni su campioni di aspirato polmonare.

In 54 pazienti, i convenzionali studi microbiologici hanno identificato *M pneumoniae* in 19 pazienti, *C pneumoniae* in 9 pazienti e *Streptococcus pneumoniae* in 9 pazienti. Dei rimanenti 55 pazienti l'analisi dell'agoaspirato transtoracico ha evidenziato in 36 (65%) un agente causale. In 4 casi, con la scoperta di un singolo agente microbico tramite le convenzionali metodiche, i campioni polmonari hanno evidenziato un microrganismo addizionale. I nuovi patogeni scoperti nell'aspirato polmonare sono stati, *S pneumoniae* in 18 pazienti, *Haemophilus influenzae* in 6 pazienti, *Pneumocystis carinii* in 4 pazienti and *C pneumoniae* in 3 pazienti con altri organismi identificati in 4 pazienti. I dati nella *tabella 1* si basano sull'identificazione di patogeni in 90 pazienti sia tramite metodiche convenzionali che attraverso aspirazione transtoracica (51).

Le infezioni miste con un patogeno atipico più un battere addizionale hanno una prevalenza alta nei pazienti con CAP. Le infezioni miste con *M pneumoniae* sono state riportate nel 33% (48), 43% (52) e 64% (24) dei casi; con *C pneumoniae* nel 48% (53), 52% (52) 62% (41), 69% (31) e 71% (54) dei casi; *Legionella spp* nel 54% e 63% dei casi. La rilevanza patologica delle infezioni miste con la presenza di uno o più patogeni atipici non è ancora chiara con, come alcuni autori suggeriscono, un aumento dell'effetto negativo sulla clearance ciliare nei pazienti con CAP (55-57).

Tabella 1 Prevalenza dei patogeni atipici nella CAP.

Bibliografia	N	Mycoplasma pneumoniae	Chlamydia pneumoniae	Legionella spp
Bohte et al. 1994 (Paesi Bassi) (44)	334	6%	3%	2%
Plouffe et al. 1996 (USA) (45)	227	17%	18%	4%
Marrie et al. 1996 (Canada) (46)	149	26%	14%	1%
Steinhoff et al. 1996 (Germania) (47)	236	9%	11%	2%
Lieberman et al. 1996 (Israele) (40)	346	29%	18%	16%
Neill et al. 1996 (Nuova Zelanda) (48)	255	16%	3%	11%
File et al. 1997 (USA) (49)	456	9%	22%	2%
Sopena et al. 1998 (Spagna) (50)	173	3%	24%	28%
Ruiz-González et al. 1999 (Spagna) (51)	90	22%	13%	0%

Tuttavia, la presenza di infezione mista da patogeni tipici e atipici sembra correlarsi ad un decorso clinico più grave della CAP (28, 58). In più, l'alta prevalenza di CAP ad eziologia mista suggerisce di includere nella terapia di questi pazienti un antibiotico che copra la presenza di un patogeno atipico (59). *Legionella spp* è considerata causa di polmonite grave (60) come mostrato in una recente revisione di 41 studi sulla CAP (61), dove la *Legionella spp* è il patogeno causale dell'1,9% dei pazienti ambulatoriali, il 4,9% dei pazienti ospedalizzati e il 7,9% di quelli che necessitano del reparto di terapia intensiva (ICU). Inoltre, un precoce ed appropriato trattamento di *Legionella* si è dimostrato di grande importanza in termini di riduzione di mortalità (60). La grande variabilità geografica dell'incidenza della *Legionella pneumoniae* è un importante aspetto per il riconoscimento di questa malattia (34) (vedi tabella 2).

Tabella 2 Variazioni geografiche dell'incidenza di *Legionella* nella CAP.

Bibliografia	Paese	N	Incidenza di <i>Legionella spp</i>
Aubertin J et al. 1987 (62)	Francia	274*	10%
Sopena N et al. 1999 (63)	Spagna	392*	12,5%
Chaudhry R et al. 2000 (64)	India	60*	15%
Bochud PY et al. 2001 (65)	Svizzera	170	2%
El-Solh AA et al. 2001 (66)	USA	104**	9%

* Pazienti ospedalizzati.

** Pazienti ospedalizzati che richiedono ventilazione meccanica.

AECB

I più importanti batteri che causano AECB sono *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (67). La diversa incidenza di *C pneumoniae* nelle AEBC è riportata nella tabella 3. Apparentemente la presenza di *C pneumoniae* nelle vie aeree di pazienti con AEBC è associata con una più alta percentuale di colonizzazione microbica, una più severa compromissione funzionale e una più alta possibilità di sviluppare esacerbazioni acute (36).

In 50 pazienti con AECB grave che richiedeva ventilazione meccanica, l'infezione da *C pneumoniae* è

Tabella 3 Incidenza di *Chlamydia pneumoniae* nelle AEBC.

Bibliografia	N	Incidenza di <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Beaty et al. 1991 (68)	44	5%
Blasi et al. 1993 (69)	142	4%
Miyashita et al. 1998 (70)	77	8%
Mogulkoc et al. 1999 (38)	49	24%
Karnak 2001 (71)	38	34%
Blasi 2002 (36)	34	6%
Seemungal et al. 2002 (72)	43	28%

stata identificata nel 18% dei pazienti e il 29% di questi presentavano un'infezione mista con un copatogeno batterico (37). Uno dei più alti tassi di sieropositività di *C pneumoniae* è stato osservato nel 34% (n= 38) dei pazienti con AEBC (71) confrontati con il solo 5% (1/17) dei controlli sani. È stato inoltre trovato in questo studio un alto livello di co-infezione con altri patogeni batterici e una forte correlazione tra l'abitudine al fumo e la sieropositività alla *C pneumoniae* (71).

La positività della PCR nell'espettorato per *C pneumoniae* è stata anche associata ad un significativo numero di patogeni nell'espettorato in pazienti con uno stadio di bronchite cronica stabile (36). L'infezione cronica da *C pneumoniae* è stata associata a significativi valori più bassi di funzionalità polmonare (FEV₁) e significativamente più alte percentuali di esacerbazioni acute in 141 pazienti con lieve-moderata AEBC seguiti per oltre 2 anni (36).

Asma

I dati raccolti sui patogeni atipici nelle esacerbazioni acute sono scarsi, ma uno studio identifica l'infezione associata con il 20% dei pazienti asmatici, 11% dei casi erano dovute a patogeni atipici, soprattutto a *C pneumoniae* (9). Un modello di interazione tra *C pneumoniae* e cellule "respiratorie" e non è riportato nella figura 1.

Nel bambino

Le infezioni atipiche nei bambini sono generalmente considerate lievi ed autolimitanti. Tuttavia recenti evidenze suggeriscono un ruolo significativo di *M pneumoniae* e *C pneumoniae* nelle

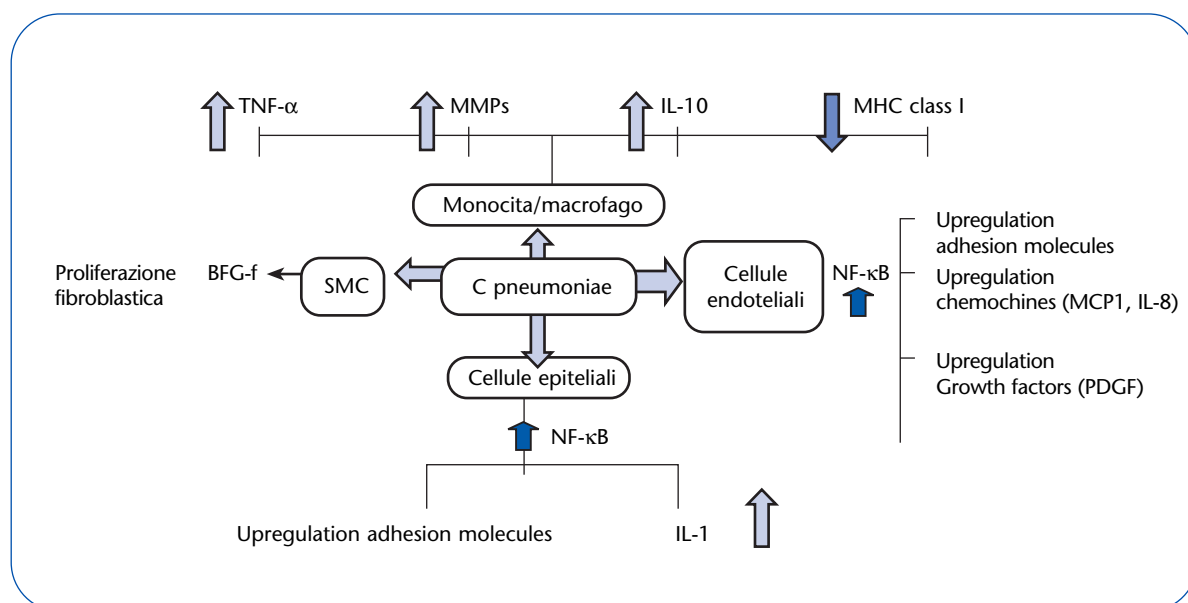


Figura 1 Interazioni tra *Chlamydia pneumoniae* e cellule. **TNF-α**, tumor necrosis factor; **MMPs**, metalloproteinasi; **IL-10**, interleuchina 10; **MHC**, complesso maggiore compatibilità; **NF-κB**, fattore nucleare κB; **IL-1**, interleuchina 1; **IL8**, interleuchina 8; **SMC**, cellule muscolari lisce.

pediatriche LRTI rispetto agli altri patogeni (73). C'è anche una prevalenza maggiore di patogeni atipici, superiore alle aspettative, nei bambini sotto i 5 anni (74-77).

In un gruppo di bambini tra i 2 e i 14 anni, la CAP è stata associata con infezioni da *M pneumoniae* o *C pneumoniae* in più della metà dei pazienti. Questa alta percentuale di prevalenza è stata confermata in altri studi in pediatria (78, 79).

Una malattia simile alla pertosse causata da *M pneumoniae* o *C pneumoniae* è stata anche descritta in bambini che presentano una bronchite acuta (80, 81).

Infine, le implicazioni di infezioni con patogeni atipici all'inizio, nella eziopatogenesi e nella riacutizzazione dell'asma è stata confermata da numerosi studi pubblicati (82-87). In uno di questi studi, l'infezione acuta di *M pneumoniae* o *C pneumoniae* è stata confermata dalla PCR o dalla sierologia in 16 (22,5%) e 11 (15,5%) di 71 bambini con sibili, e solo in 6 (7,5%) e 2 (2,5%) di 80 controlli sani, rispettivamente (82). È stata trovata anche un'alta correlazione tra l'infezione acuta con *M pneumoniae* o *C pneumoniae* e storia clinica di sibili, rispetto ad un gruppo di controllo (82).

C'è anche una forte evidenza che suggerisce che l'evidenza sierologica di patogeni atipici, *C pneumoniae* e *M pneumoniae*, in bambini ospedalizzati con un'esacerbazione acuta di asma, è associata

con persistenti sintomi di asma (88). Gli autori suggeriscono che questi casi dovrebbero essere investigati e trattati per infezioni atipiche.

La tabella 4 riassume l'incidenza delle infezioni da *M pneumoniae* e *C pneumoniae* in fasce di età in un grande numero di bambini con infezioni delle basse vie respiratorie (80). Questi dati suggeriscono che l'incidenza delle infezioni atipiche è maggiore nei bambini che negli adulti.

Così come negli adulti le infezioni dei patogeni atipici nei bambini non si differenziano dalle altre cause batteriche attraverso i dati di laboratorio, la clinica e le evidenze radiologiche, le quali possono avere importati impatti sia sulla diagnosi che nel trattamento antibiotico (59).

Altre affezioni respiratorie

Sono stati anche pubblicati articoli (89) che hanno collegato l'infezione acuta da *Chlamydia pneumoniae* con le faringiti, così come è stata mostrata in modelli animali una correlazione tra infezione da atipici e l'iperrattività bronchiale sperimentale (90). In clinica, le infezioni atipiche sono state correlate con le esacerbazioni asmatiche sia in bambini (88) che in adulti (91).

La tabella 5 è un riassunto delle informazioni eziologiche, con l'obiettivo di determinare i rischi relativi da infezioni atipiche nelle principali patologie delle vie aeree inferiori per fasce di età.

Tabella 4 Incidenza di infezione acuta da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* in bambini con infezioni delle basse vie respiratorie divise per gruppi di età. Da [72].

Mycoplasma pneumoniae				
	Gruppi di età			
Diagnosi	2-4 anni	5-7 anni	>7 anni	Tutti
Bronchite acuta	14/62 (22,5%)	10/34 (29,4%)	12/17 (70,5%)	36/113 (31,8%)
Wheezing	12/53 (22,6%)	5/15 (33,3%)	7/14 (50,0%)	24/82 (29,2%)
CAP	43/209 (20,5%)	56/123 (45,5%)	51/86 (59,3%)	150/418 (35,8%)
Tutti	67/324 (21,3%)	71/172 (41,3%)	70/117 (59,8%)	210/613 (34,3%)
Chlamydia pneumoniae				
	Gruppi di età			
Diagnosi	2-4 anni	5-7 anni	>7 anni	Tutti
Bronchite acuta	5/62 (8,0%)	12/34 (35,2%)	5/17 (29,4%)	22/113 (19,4%)
Wheezing	8/53 (15,0%)	7/15 (46,6%)	4/14 (28,5%)	19/82 (23,1%)
CAP	18/209 (8,6%)	13/123 (10,5%)	15/86 (17,4%)	46/418 (11,0%)
Tutti	31/324 (9,6%)	32/172 (18,6%)	24/117 (20,5%)	87/613 (14,1%)

Da ultimo uno sguardo alle patologie extrapolmonari in cui questi agenti sembrano essere implicati. Negli ultimi due o tre anni è venuto alla ribalta il possibile coinvolgimento di *Chlamydia pneumoniae* nell'aterosclerosi e nell'infarto miocardico. Le evidenze clinico-epidemiologiche sono ora suffragate da studi di biologia cellulare, di trattamento e soprattutto da modelli animali che hanno consentito la dimostrazione di un nesso causale tra l'infezione per via respiratoria e l'insorgenza di lesioni aterosclerotiche nell'animale e la prevenzione della comparsa attraverso un trattamento con macrolidi (92).

Conclusioni

In conclusione i dati relativi all'epidemiologia delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie indicano un ruolo di rilievo per i patogeni atipici. I dati sull'asma bronchiale indicano *Mycoplasma* e *Chlamydia*

Tabella 5 Rischi relativi di eziologia atipica nelle basse vie respiratorie.

Indicazioni	Gruppi di età			
	0-5	6-14	15-64	≥ 65
CAP	Moderato	Elevato	Elevato	Moderato
AECB	Non applicabile	Non applicabile	Basso	Moderato
Wheezing/ Riacutizzazioni asmatiche	Moderato	Elevato	Pochi dati disponibili	Pochi dati disponibili

come possibili cofattori di mantenimento e di aggravamento della malattia. Da ultimo il possibile coinvolgimento di alcuni di questi germi nell'aterosclerosi mette ulteriormente in risalto l'importanza di un corretto trattamento di queste infezioni per ridurre la frequenza di cronicizzazione delle stesse.

Bibliografia

1. Reiman HA. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. JAMA 1938; 111: 2377-2382.
2. Eaton MD, Mieklejohn G, Van Herick W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: A filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryos. J Exp Med 1944; 79: 649.
3. Chanock RM, Mufson MA, Bloom HH, et al. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc Natl Acad Sci USA 1962; 48: 41.
4. Lieberman D. Atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20 (3): 489-497.
5. Niederman MS, Bass Jr JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1418-1426.
6. Monsieur I, Meysman M, Vincken W, et al. Severe community-acquired pneumonia caused by atypical organisms. Acta Clinica Belgica 1997; 52: 112-115.
7. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. J Infection 1997; 34: 41-48.
8. Torres JM, Cardenas O, Vasquez A, et al. Streptococcus pneumoniae bacteremia in a community hospital. Chest 1998; 113: 387-390.
9. Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, Foy HM. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soya peptone medium for identification of infections. J Clin Microbiol 1990; 28: 2087-2093.
10. Tully JG, Rose DL, Whitcomb RF, et al. Enhanced isolation of Mycoplasma pneumoniae from throat washings with a newly modified culture medium. J Infect Dis 1979; 139: 478-482.
11. Lieberman D, Lieberman D, Horowitz S, et al. Microparticle agglutination versus antibody-capture enzyme immunoassay for diagnosis of Community-acquired Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 577-584.
12. Restawicki W, Jagielski M. Enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation tests and immunoelectroprecipitation test in the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections - comparative analysis. Zbl Bakt 1996; 283: 477-484.
13. Numazaki K, Ikebe T, Chiba S. Detection of serum antibodies against Chlamydia pneumoniae by ELISA. FEMS Immunol Med Microbiol 1996; 14: 179-183.
14. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 2001; 33: 492-502.
15. Buck GE, Eid NS. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients by polymerase chain reaction (PCR). Pediatr Pulmonol 1995; 20: 297-300.
16. Ieven M, Ursi D, Van Bever H, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae by two polymerase chain reactions and the role of M pneumoniae in acute respiratory infections in pediatric patients. J Infect Dis 1996; 173: 1445-1552.
17. Ramirez J, Ahkee S, Tolentino A, et al. Diagnosis of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae or Chlamydia pneumoniae lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 24: 7-14.
18. Tjhi JH, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. Polymerase chain reaction evaluation for Chlamydia pneumoniae. J Infect Dis 1997; 176: 1124-1125.
19. Dalhoff K, Maass M. Chlamydia pneumoniae pneumonia in hospitalized patients. Clinical characteristics and diagnostic value of polymerase chain reaction and detection in BAL. Chest 1996; 110: 351-356.
20. Kessler HH, Dodge DE, Pierer K, et al. Rapid detection of Mycoplasma pneumoniae by an assay on PCR and probe hybridization in a nonradioactive plate format. J Clin Microbiol 1997; 35: 1592-1594.
21. Falguera M, Nogues A, Ruiz-Gonzalez A. Community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia. Thorax 1996; 51: 967.
22. Falguera M, Nogues A, Ruiz-Gonzalez A, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae by polymerase chain reaction in lung aspirates from patients with community-acquired pneumonia. Chest 1996; 110: 972-976.
23. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in an urban area. JAMA 1970; 214: 1666-1672.

24. Lieberman D, Schlaeffer F, Lieberman D, et al. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired pneumonia: A review of 101 hospitalized adult patients. *Respiration* 1996; 63: 261-266.
25. Chiou CC, Liu YC, Lin HH, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by lung abscess, pleural effusion, thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 327-329.
26. Shah DC, Muthiah MM. Adult respiratory distress syndrome due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Postgrad Med* 1996; 72: 241-242.
27. Llibre JM, Urban A, Garcia E, et al. *Bronchiolitis obliterans* organizing pneumonia associated with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1340-1342.
28. Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, et al. *Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: A comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia*. *Thorax* 1996; 51: 185-189.
29. Marik PE, Iglesias J. Severe community-acquired pneumonia, shock and multiorgan dysfunction syndrome caused by *Chlamydia pneumoniae*. *J Intern Med* 1997; 241: 441-444.
30. Panagou P, Tsipra S, Bouros D. Adult respiratory distress syndrome due to *Chlamydia pneumoniae* in a young adult. *Respir Med* 1996; 90: 311-313.
31. Lieberman D, Ben-Yakov M, Lazarovich Z, et al. *Chlamydia pneumoniae* community-acquired pneumonia: A review of 62 hospitalized adult patients. *Infection* 1995; 24: 109-114.
32. Cosentini R, Blasi F, Raccanelli R, et al. Severe community-acquired pneumonia: A possible role for *Chlamydia pneumoniae*. *Respiration* 1996; 63: 61-65.
33. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, et al. *Legionella* species community-acquired pneumonia: A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1995; 109: 1243-1249.
34. Murdoch DR. *Diagnosis of Legionella infection*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 64-69.
35. Yu VL. *Legionella* surveillance: Political and social implications - A little knowledge is a dangerous thing. *J Infect Dis* 2002; 185: 259-261.
36. Blasi F, Damato S, Cosentini R, et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672-676.
37. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. *Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-1505.
38. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, et al. *Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-353.
39. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. *Community-acquired pneumonia: Impact of immune status*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1309-1315.
40. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. *Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia. A one year prospective study of 346 consecutive patients*. *Thorax* 1996; 51: 179-184.
41. Marrie TJ, Peeling RW, Reid T, et al. *Chlamydia species as a cause of community-acquired pneumonia in Canada*. *Eur Respir J* 2003; 21: 779-784.
42. Wang SP, Grayston JT. *Microimmunofluorescence serological studies with the TWAR organism*. In: Oriel D, Ridgway G, Schachter J, (eds). "Chlamydial Infections. Proceedings of the Sixth International Symposium on Human Chlamydial Infections". London: Cambridge University Press 1986; 329-332.
43. Ewig S, Torres A. *Editorial. Is Chlamydia pneumoniae an important pathogen in patients with community-acquired pneumonia?* *Eur Respir J* 2003; 21: 741-742.
44. Bohte R, van Furth, van den Broek PJ. *Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital*. *Thorax* 1995; 50: 543-547.
45. Plouffe JF, Herbert MT, File Jr TM, et al. *Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1175-1179.
46. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. *Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents, and clinical course*. *Am J Med* 1996; 101: 508-515.

47. Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel, et al. *Chlamydia pneumoniae as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin.* Clin Infect Dis 1996; 22: 958-964.
48. Neill AM, Martin JR, Weir R, et al. *Community acquired pneumonia: Aetiology and usefulness of severity criteria on admission.* Thorax 1996; 51: 1010-1016.
49. File Jr TM, Segreti J, Dunbar L, et al. *A multi-center, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia.* Antimicrob Chemother 1997; 41: 1965-1972.
50. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botete ML, et al. *Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias.* Chest 1998; 113: 1195-1200.
51. Ruiz-Gonzales A, Falguera M, Nogués A, et al. *Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia.* Am J Med 1999; 106: 385-390.
52. The Nordic Atypical Pneumonia Study Group. *Atypical pneumonia in the Nordic countries: Aetiology and clinical results of a trial comparing fleroxacin and doxycycline.* J Antimicrob Chemother 1997; 39: 499-508.
53. Kauppinen MT, Herva E, Kujala P, et al. *The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a Chlamydia pneumoniae epidemic in Finland.* J Infect Dis 1995; 172: 1330-1335.
54. Mundy LM, Oldach D, Auwaerter PG, et al. *Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumonia.* Chest 1998; 113: 1201-1206.
55. Lepow ML, Balassanian N, Emmerich J, et al. *Interrelationships of viral, mycoplasmal and bacterial agents in uncomplicated pneumonia.* Am Rev Respir Dis 1968; 97: 533-545.
56. Collier AM, Clyde WA. *Relationships between Mycoplasma pneumoniae and human respiratory epithelium.* Infect Immun 1977; 3: 694-701.
57. Shemer-Avni Y, Lieberman D. *Chlamydia pneumoniae induced ciliostasis I ciliated bronchial epithelial cells.* J Infect Dis 1995; 171: 1274-1278.
58. Cimolai N, Wensley D, Seear M, et al. *Mycoplasma pneumoniae as a cofactor in severe respiratory infections.* Clin Infect Dis 1995; 21: 1182-1185.
59. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. *Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia.* Clin Inf Dis 2002; 35: 1345-1352.
60. Roig J, Rello J. *Legionnaires' disease: a rational approach to therapy.* J Antimicrob Chemotherap 2003; 51: 1119-1129.
61. Woodhead M. *Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns.* Eur Respir J 2002; 20 (Suppl. 36): 20s-27s.
62. Aubertin J, Dabis F, Fleurette J, et al. *Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France.* Infection 1987; 15: 328-331.
63. Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, et al. *Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18 (12): 852-858.
64. Chaudhry R, Dhawan B, Dey AB. *The incidence of Legionella pneumophila: a prospective study in a tertiary care hospital in India.* Trop Doct 2000; 30: 197-200.
65. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al. *Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study.* Medicine 2001; 80 (2): 75-87.
66. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, et al. *Etiology of severe pneumonia in the very elderly.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (3 Pt 1): 645-651.
67. Murphy TF, Sethi S. *Chronic obstructive pulmonary disease. Role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient.* Drugs Aging 2002; 19: 761-775.
68. Beaty CD, Grayston JT, Wang S-P, et al. *Chlamydia pneumoniae, Strain TWAR, Infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1408-1410.
69. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al. *Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD.* Eur Respir J 1993; 6: 19-22.
70. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, et al. *Chlamydia pneumoniae infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD.* Chest 1998; 114: 969-971.
71. Karnak D, Beng-sun S, Kayacan O. *Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbations of*

chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2001; 95: 811-816.

72. Seemungal TAR, Wedzicha JA, MacCallum PK, et al. *Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation*. *Thorax* 2002; 57: 1087-1088.

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

74. Principi N, Esposito S. *Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory tract infections*. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-344.

75. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae infections*. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 181-186.

76. Blasi F, Consentini R, Tarsia P. *Chlamydia pneumoniae respiratory infections*. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 161-164.

77. Hammerschlag MR. *The role of Chlamydia in upper respiratory tract infections*. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 115-120.

78. Harris JS, 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: 865-871.

79. Block S, Hendrick J, Hammerschlag MR, et al. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate*. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-477.

80. Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. *Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1281-1289.

81. Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, et al. *An epidemic of a pertussis-like illness caused by Chlamydia pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 271-275.

82. Esposito S, Blasi F, Arose C, et al. *Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infection in children with wheezing*. *Eur Respir J* 2000; 16: 1142-1146.

83. Mere U, Robin PM, Gelling M, et al. *The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children*. *Arch Pediatr Odalisque Med* 1994; 148: 727-732.

84. Esposito S, Principi N. *Asthma in children: are Chlamydia or Mycoplasma involved?* *Pediatr Drugs* 2001; 3: 159-168.

85. Kraft M, Capsules GH, Hendon JE, et al. *Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.

86. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, et al. *Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children*. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349.

87. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, et al. *A link between chronic asthma and chronic infection*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 595-601.

88. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al. *Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France)*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 75-82.

89. Engstrand I, Augustsson I, Bergemalm PO, et al. *Demonstration of Chlamydia pneumoniae in the adenoid from children with and without secretory otitis media using immunohistochemistry and PCR*. *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (2): 132-136.

90. Chu HW, Honour JM, Rawlinson CA, et al. *Effects of respiratory Mycoplasma pneumoniae infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice*. *Infect Immun* 2003; 71: 1520-1526.

91. Allegra L, Blasi F, Centanni S, et al. *Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection*. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165-2168.

92. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model*. *Circulation* 1998; 97: 633-636.

Susanna Esposito, Samantha Bosis, Enrica Begliatti, Annalisa Lastrico, Claudia Tagliabue, Laura Cesati, Nicola Principi

Istituto di Pediatria, Università di Milano

Alte e basse vie respiratorie: un legame nelle infezioni da batteri atipici?

Upper and lower airways: is there a link in their involvement during atypical bacteria infections?

Parole chiave: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, batteri atipici, infezioni respiratorie, bambini

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, atypical bacteria, respiratory tract infections, children

Riassunto. Negli ultimi anni numerosi studi epidemiologici, clinici e terapeutici hanno chiaramente messo in evidenza che le strette connessioni esistenti tra vie aeree superiori ed inferiori non sono solo anatomiche ma si estrinsecano anche sul piano della patologia. In molti casi lo stimolo iniziale è rappresentato dalla presenza di un induttore di flogosi che, attraverso meccanismi diversi, comporta una comune reattività locale sia a livello rinosinusale che bronchiale. Gli agenti infettivi possono esercitare un ruolo di rilievo a questo proposito: tra essi, i batteri atipici - *Mycoplasma (M) pneumoniae in primis* - si sono dimostrati capaci di innescare l'attivazione di risposte immunitarie sufficienti a condizionare allo stesso tempo la flogosi rinofaringea e la broncoostruzione. La possibilità di intervenire con antibiotici attivi, capaci - se adeguatamente somministrati - di eradicare questi agenti infettivi, apre precise ed apparentemente favorevoli prospettive di intervento in un settore nel quale fino ad oggi non è stato possibile utilizzare alcuna terapia eziologica.

Summary. Several epidemiological, clinical, and therapeutic studies have recently highlighted the concept of common anatomic and pathogenetic mechanisms linking upper and lower airways.

In many cases, the presence of an inducer of flogosis triggers the stimulus and through several mechanisms leads to a localized common reactivity at rhino sinus and bronchial levels.

Atypical bacteria, in particular *Mycoplasma pneumoniae*, trigger the immune response, which in turn facilitates upper airways infection, while worsening bronchial hyperreactivity. Further studies are needed to clarify the effect of new therapeutic strategies that consider the use of antibiotics able to eradicate atypical bacteria, on prevention of bronchial reactivity in children with rhinosinusitis or other upper respiratory tract infection.

Accettata per la pubblicazione il 3 settembre 2003.

Corrispondenza: Dott.ssa Susanna Esposito, Istituto di Pediatria, Università di Milano, via Commenda 9, 20122 Milano; e-mail: Susanna.Esposito@unimi.it

Introduzione

Fino a qualche tempo fa, si riteneva che le vie aeree superiori ed inferiori, pur rappresentando un insieme di strutture anatomicamente correlate, fossero sede di processi morbosi completamente diversi ed indipendenti. Da qualche anno, invece, numerosi studi epidemiologici, clinici e terapeutici hanno chiaramente messo in evidenza che, al di là della contiguità anatomica, tutte le vie aeree hanno strette connessioni fisiopatologiche capaci di condizionare la possibilità di un contemporaneo o sequenziale coinvolgimento di distretti corporei anche relativamente distanti tra loro (1-3). Le

dimostrazioni più evidenti di quanto ora affermato stanno nella frequente associazione tra rinite allergica ed asma bronchiale e, soprattutto, in quella tra sinusite ed asma, situazioni che oggi vengono considerate strettamente interconnesse e che configurano quella che viene dai più esperti definita come sindrome rinobronchiale (4, 5).

Meccanismi fisiopatologici che legano alte e basse vie aeree

Tra i meccanismi chiamati in causa per spiegare le correlazioni tra la patologia delle prime vie aeree

e quella del tratto respiratorio inferiore vanno considerati la possibile esistenza di un riflesso sino-bronchiale, lo stillicidio di materiale infetto dal naso ai bronchi, l'aumento del numero di eosinofili nelle secrezioni nasali e la presenza di modificazioni della concentrazione di ossido nitrico nelle secrezioni stesse (1). In tutti i casi il denominatore comune sarebbe l'instaurarsi di un processo infiammatorio in sede alta con successivo coinvolgimento delle vie aeree inferiori.

La possibile esistenza di un riflesso sino-bronchiale sembra supportata dalla dimostrazione, peraltro non costante, della possibilità di provocare un aumento delle resistenze bronchiali ponendo uno stimolo irritante o allergico sulla superficie nasale o, meglio, alla base della lingua (6, 7). Più discutibile, invece, è l'ipotesi del trasferimento diretto, per gravità, di materiale infetto dal naso ai bronchi perché tutti i tentativi per dimostrare la possibilità di una qualsivoglia aspirazione polmonare di secrezioni nasali in soggetti con sinusite sono andati costantemente falliti (1, 8). Consistente, al contrario, è l'ipotesi che gli eosinofili possano giocare un ruolo rilevante: si ammette, in questo caso, che uno stimolo allergico od infettivo induca, attraverso l'attivazione di elementi linfocitari capaci di produrre citochine specifiche, un richiamo di eosinofili sia a livello sinusale che a livello della mucosa bronchiale, favorendo in entrambe le sedi la contemporanea comparsa delle tipiche alterazioni flogistiche secondarie al danno provocato da questi elementi cellulari (9, 10). Infine, non irrazionale sembra l'ipotesi che indica nell'ossido nitrico il vero responsabile della patologia comune di seni paranasali e bronchi: secondo questa teoria in corso di sinusite vi sarebbe una consistente riduzione della concentrazione nasale di ossido nitrico e ciò determinerebbe l'iperreattività bronchiale, in quanto è dimostrato che questa sostanza esercita un'azione modulante sul tono della muscolatura delle vie aeree inferiori (1, 11).

Come si è detto, il denominatore comune di tutti i possibili meccanismi che tendono a spiegare il possibile interessamento patologico contemporaneo, o in stretta sequenza, di vie aeree superiori ed inferiori è comunque l'instaurarsi di un processo flogistico. In genere, una sensibilizzazione allergica o una patologia infettiva, o entrambi questi problemi clinici contemporaneamente, sono facilmente dimostrabili (1). Più raro è il caso che lo stimolo patologico sia rappresentato da fattori irritanti,

ma l'eventualità che il solo fumo di sigaretta, anche passivo, possa scatenare una contemporanea patologia di naso e bronchi è tutt'altro che da escludere.

Le infezioni e la patologia rino-bronchiale: il ruolo del virus respiratorio sinciziale (RSV)

Tra le cause infettive di sindrome rinobronchiale, la meglio studiata ai fini della comprensione dei meccanismi che causano la broncoreattività, a valle di un'infezione delle prime vie aeree, è certamente quella sostenuta dal RSV (12-15). Per questo virus è stato dimostrato che il tipo di attivazione dei linfociti CD4+ che si stabilisce al momento dell'infezione determina le manifestazioni cliniche che accompagnano l'infezione stessa (12, 15). Se nella massima parte dei casi si ha una risposta linfocitaria di tipo Th1, in altri, quelli che si realizzano in soggetti già precedentemente sensibilizzati agli antigeni del RSV, che sono contemporaneamente esposti ad antigeni che inducono una risposta non RSV specifica o che hanno proprie particolari caratteristiche, possono determinarsi risposte di tipo Th2 (12, 15). Per esempio, è dimostrato che ciò avviene tipicamente nel soggetto atopico, dove la differenziazione dei CD4+ in senso Th2 è praticamente la regola (16).

Lo spostamento della differenziazione linfocitaria prevalentemente verso i Th2 comporta una profonda modificazione nelle modalità di espressione della risposta immunitaria all'infezione. I linfociti Th2 secernono, infatti, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, citochine che esercitano un ruolo determinante sia nello stimolare la produzione di IgE da parte dei linfociti B, sia nel favorire la degranulazione dei mastociti (17). Da qui l'innescò di una serie di processi fisiopatologici che portano all'ostruzione bronchiale e la spiegazione dell'effetto totalmente negativo della somministrazione del vaccino anti-RSV a base di virus uccisi. Al contrario di quello basato su virus vivi attenuati, il vaccino inattivato stimola, infatti, una chiara risposta Th2, cosicché, nei soggetti ai quali esso viene somministrato, il successivo contatto con il virus provoca gravi manifestazioni cliniche poiché l'azione dell'agente infettivo si instaura in un organismo nel quale si era stabilito un ben preciso, e purtroppo negativo, orientamento della risposta linfocitaria (18). Inoltre, ad incrementare la possibilità di comparsa

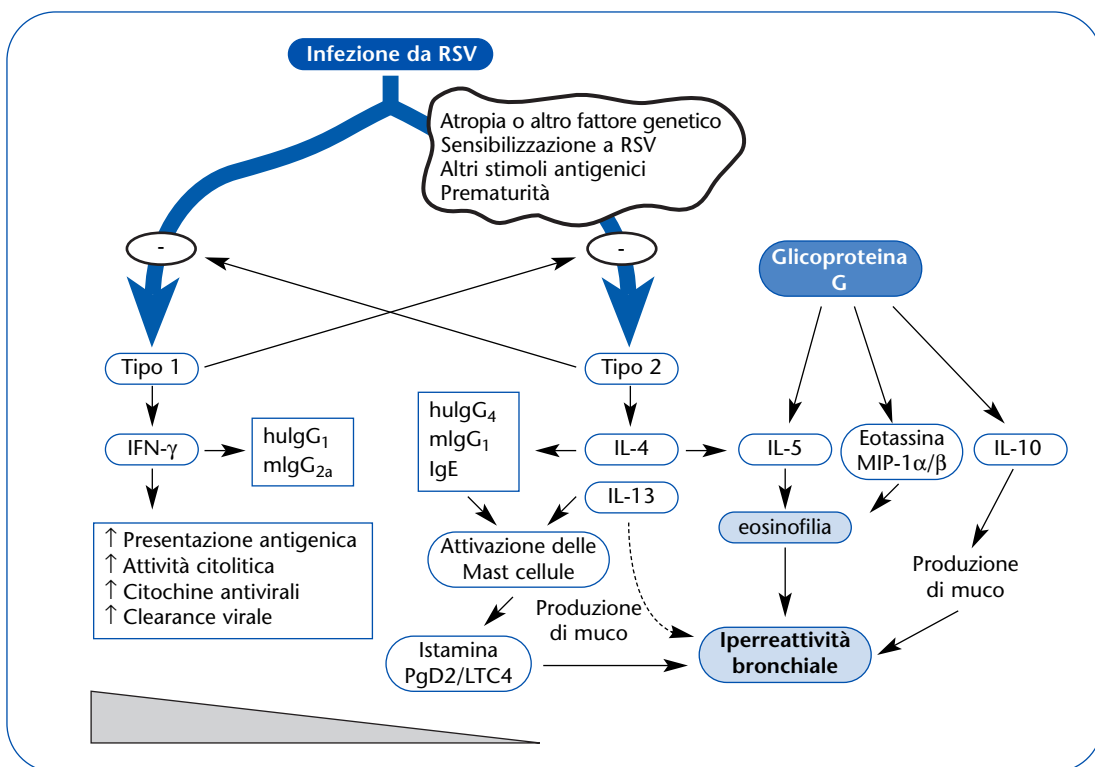


Figura 1 Meccanismi di determinazione dell'iperreattività bronchiale secondaria ad infezione da RSV. IL, interleuchina; IFN-γ, interferon-gamma. Modificata da [12].

della broncoreattività da RSV gioca, oltre che il rilascio di leucotrieni secondario alla stimolazione nervosa indotta dal virus (13, 14), anche la presenza di una glicoproteina di superficie del RSV stesso, la glicoproteina G, capace di indurre la liberazione di IL-5 e di attivare gli eosinofili (Figura 1) (12).

La sindrome rinobronchiale e i batteri atipici

Una situazione assai simile a quella descritta per il RSV è postulabile per i batteri atipici. Un tempo si credeva che questi microrganismi fossero in grado di determinare soltanto infezioni delle basse vie aeree ma oggi si sa che, pressoché nella totalità dei casi, le patologie da essi sostenute originano a livello alto (19, 20). Inoltre, come per il RSV, è stato dimostrato che l'infezione delle vie aeree superiori dovuta ai batteri atipici si può associare alla presenza di asma bronchiale (19).

La possibilità che gli atipici, in particolare *Mycoplasma pneumoniae* che tra essi è il patogeno con il peso quali-quantitativo maggiore, siano in grado di determinare infezioni delle alte vie aeree è, in realtà, un'acquisizione molto recente. È, infatti,

solo di pochissimi anni fa la dimostrazione che, in corso di faringite acuta, una percentuale consistente di bambini di ogni età può presentare un'infezione da *M. pneumoniae*, diagnosticabile sia per la presenza del patogeno nelle secrezioni nasofaringee che per il riscontro di una risposta anticorpale specifica su due campioni di siero (21). L'importanza di *M. pneumoniae* nella determinazione di infezioni delle alte vie aeree è supportata non solo dall'identificazione del patogeno in corso di malattia ma anche, e soprattutto, dalla dimostrazione che nel soggetto sano lo stato di portatore deve considerarsi un evento eccezionale (Figura 2) (21), cosicché la correlazione tra agente infettivo e malattia diviene pressoché certa.

In analogia a quanto dimostrato per il RSV, è postulabile che l'infezione delle alte vie aeree da batteri atipici rimanga in alcuni casi limitata a questa sede ma in altri, ad esempio quelli per i quali sono presenti situazioni favorevoli alla realizzazione dei processi che portano al coinvolgimento delle vie aeree inferiori, possa estendersi alle basse vie o, più semplicemente, coinvolgerle anche al di fuori della diretta presenza del patogeno a livello bronchiale. Nostri dati relativi a bambini con infezioni

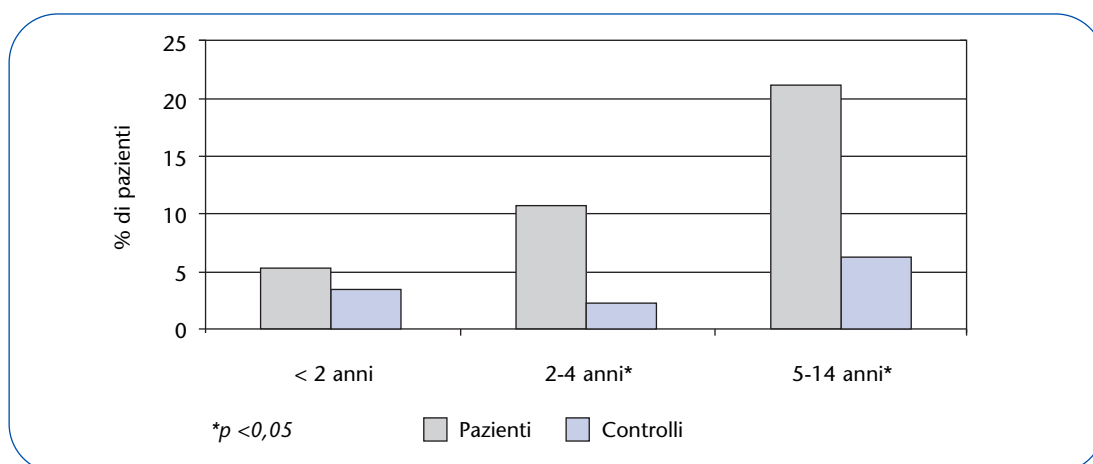


Figura 2 Incidenza delle infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* in bambini con faringite ed in controlli sani. Modificata da [21].

respiratorie ricorrenti (IRR) dimostrano che il ruolo degli atipici quali determinanti di queste patologie è estremamente rilevante e che, pur essendo in molti casi dimostrabile la presenza dei patogeni in sede alta, la recidività della patologia respiratoria può coinvolgere, indifferentemente, sia le alte come le basse vie aeree, con quadri che possono essere, anche nello stesso soggetto, variabili da infezione ad infezione. L'importanza degli atipici nella determinazione della sindrome rinobronchiale sembra anche suggerita dalla dimostrazione che, se si trattano i soggetti con IRR che presentano infezione alta da atipici con un antibiotico attivo su questi patogeni, si può ottenere una significativa

caduta del rischio di nuovi episodi di patologia respiratoria con riduzione della frequenza di comparsa anche della patologia bronchiale e polmonare (Tabella 1) (22). Nel nostro studio un effetto favorevole del trattamento antibiotico è stato osservato anche nei pazienti con IRR in assenza di infezione da batteri atipici: una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere l'effetto antinfiammatorio esercitato dall'azitromicina sulle vie aeree dei bambini trattati.

Interessanti, per comprendere le possibilità di intervento terapeutico e meglio studiare il meccanismo che, almeno in parte, può spiegare l'attivazione della sindrome rinobronchiale da parte dei

Tabella 1 Evoluzione clinica dopo 6 mesi dall'arruolamento in bambini con IRR a seconda della terapia. IRR, infezioni respiratorie ricorrenti. Modificata da [22].

Evoluzione	Trattati con azitromicina	Trattati con sintomatici o amoxicillina
Pazienti con infezione da batteri atipici	77	118
<3 infezioni respiratorie	56 (72,8%)*°	67 (56,8%)*°
≥3 infezioni respiratorie	21 (27,2%)	51 (43,2%)
Pazienti senza infezione da batteri atipici	105	64
<3 infezioni respiratorie	60 (57,1%)°	29 (45,3%)°
≥3 infezioni respiratorie	45 (42,9%)	35 (54,7%)
Totale	182	182
<3 infezioni respiratorie	116 (63,7%)^	96 (52,7%)^
≥3 infezioni respiratorie	66 (36,3%)	86 (47,3%)

*°^p < 0,05

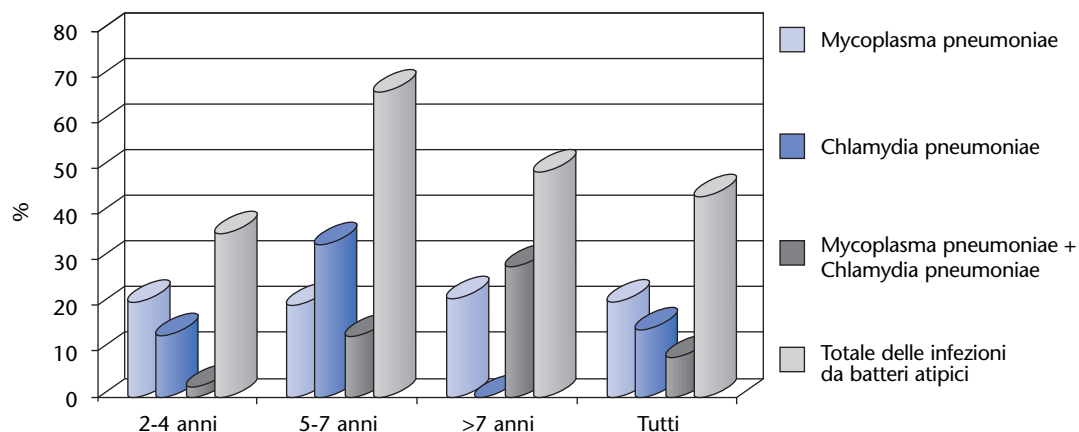


Figura 3 Asma infettivo e infezione da batteri atipici in 82 bambini. Modificata da [23].

batteri atipici, sono anche i dati raccolti nei bambini con asma infettivo. Dati personali indicano che, indipendentemente dall'età, anche se con percentuali crescenti con il passaggio dai primi anni di vita all'età scolare, molti dei casi di asma infettivo sono associati alla dimostrazione di un'infezione da parte di questi microrganismi (Figura 3) (23) e che le possibilità di associazione sono tanto più rilevanti quanto più significativa è la storia clinica di ricorrenze di manifestazioni asmatiche (24). In questi soggetti la terapia con antibiotici attivi contro i batteri atipici porta non solo ad una rapida risoluzione della sintomatologia acuta ma anche ad una significativa riduzione del rischio di comparsa di nuovi episodi sintomatici di broncostruzione (24).

D'altra parte, il controllo dell'evoluzione a distanza dei casi di asma infettivo associati ad infezione da *M pneumoniae* e *Chlamydia (C) pneumoniae* non trattati con antibiotici attivi dimostra che i soggetti che non ricevono macrolidi, unici antimicrobici efficaci su questi patogeni che possono essere utilizzati con tranquillità anche nei primi anni di vita, incorrono in recidive a breve termine assai più spesso di quanto non si verifica in soggetti asmatici senza infezione da atipici (Figura 4) (24). Inoltre, lo studio della secrezione citochinica ha dimostrato che, con grande probabilità, il meccanismo di attivazione dell'asma da batteri atipici ha molti punti di contatto con quello che porta alla broncostruzione dopo infezione da RSV. Come per

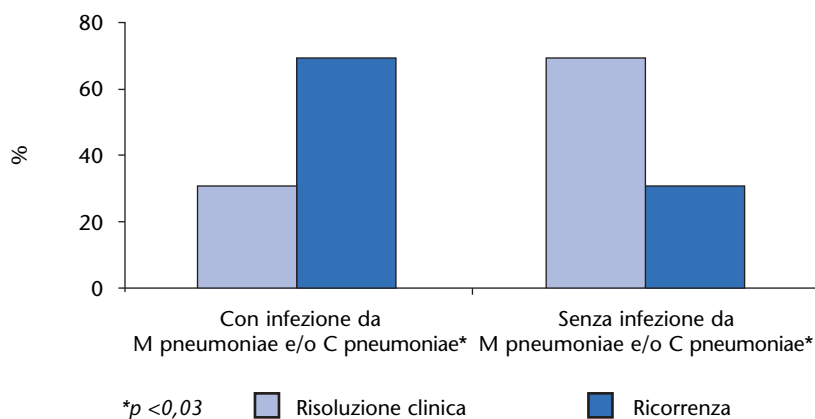


Figura 4 Evoluzione a distanza dei bambini con asma infettivo non trattati con macrolidi a seconda dell'eziologia dell'infezione. Modificata da [24].

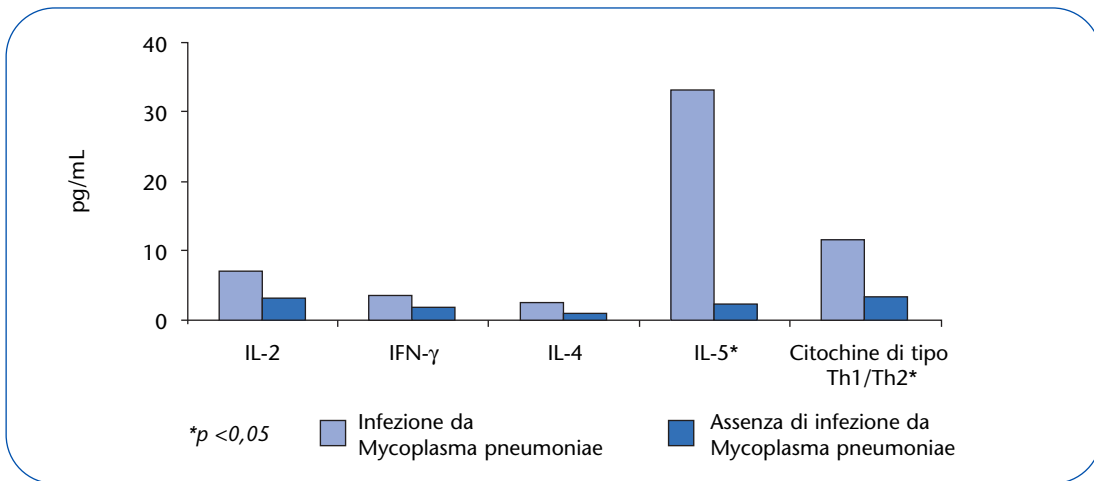


Figura 5 Livelli di citochine nel siero (pg/mL) di bambini con asma con o senza infezione da *Mycoplasma pneumoniae*. IFN-γ, interferon-gamma; IL, interleuchina. Modificata da [28].

questo virus, infatti, è stato dimostrato che l'infezione delle prime vie aeree da *M. pneumoniae* non solo può associarsi ad asma ma può determinare un consistente aumento delle citochine che sono alla base dell'attivazione di alcuni, anche se non di tutti, i meccanismi responsabili dell'aumentata reattività bronchiale (25-27). Se si dosano, infatti, nel sangue di soggetti con asma infettivo acuto e infezione da *M. pneumoniae* le citochine che derivano dall'attivazione dei linfociti Th2 e le si paragona a quelle presenti in soggetti controllo sani, si può chiaramente dimostrare che nei malati è presente una inversione del rapporto citochine di tipo Th1/citochine di tipo Th2, soprattutto per l'aumento di IL-5 (Figura 5) (28).

Conclusioni

L'insieme di queste valutazioni indica chiaramente che le strette connessioni esistenti tra vie

aeree superiori ed inferiori non sono solo anatomiche ma si estrinsecano anche sul piano della patologia. In molti casi lo stimolo iniziale è rappresentato dalla presenza di un induttore di flogosi che, attraverso meccanismi diversi, comporta una comune reattività locale sia a livello rinofaringeo che bronchiale. Gli agenti infettivi possono esercitare un ruolo di rilievo a questo proposito: tra essi, i batteri atipici si sono dimostrati capaci di innescare l'attivazione di risposte immunitarie sufficienti a condizionare allo stesso tempo la flogosi rinofaringea e la broncoostruzione. La possibilità di intervenire con antibiotici attivi, capaci - se adeguatamente somministrati - di eradicare questi agenti infettivi, apre precise ed apparentemente favorevoli prospettive di intervento in un settore nel quale fino ad oggi non è stato possibile utilizzare alcuna terapia eziologica.

Bibliografia

1. de Benedictis FM, Miraglia del Giudice M Jr, Severini S, Bonifazi F. *Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease*. Paediatr Resp Rev 2001; 2: 358-364.
2. de Benedictis FM, Bush A. *Rhinosinusitis and asthma. Epiphenomenon or causal association?* Chest 1999; 150: 550-556.
3. Annesi-Maesano I. *Epidemiological evidence of*

the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. Allergy 1999; 54 (Suppl. 57): 7-13.

4. Simons FER. *Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link*. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 534-540.

5. American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: management of sinusitis*. Pediatrics 2001; 108: 798-808.

6. Irvin CG. Sinusitis and asthma: an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 521-533.
7. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 52-59.
8. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 82-88.
9. Baroody FM, Hughes CA, McDowell P, et al. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1396-1402.
10. Al Ghamdi K, Ghaffar O, Small P, et al. IL-4 and IL-13 expression in chronic sinusitis: relationship with cellular infiltrate and effect of topical corticosteroid treatment. *J Otolaryngol* 1997; 26: 160-166.
11. Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, et al. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1680-1683.
12. Graham BS, Johnson TR, Stokes Peebles R. Immune-mediated disease pathogenesis in respiratory syncytial virus infection. *Immunopharmacol* 2000; 48: 237-247.
13. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl. B): S25-S29.
14. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S66-S75.
15. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S76-S82.
16. Crowe JE, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paediatr Resp Rev* 2003; 4: 112-119.
17. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Pediatr Resp Rev* 2000; 1: 210-214.
18. Simoes EAF. Respiratory syncytial vaccine: a systematic overview with emphasis on respiratory syncytial subunit vaccines. *Vaccine* 2002; 20: 954-960.
19. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-344.
20. Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 295-300.
21. Esposito S, Cavagna R, Bosis S, et al. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 607-610.
22. Esposito S, Blasi F, Bosis S, et al. Significant role of atypical bacteria in children with recurrent respiratory tract infections (RRTIs). 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 27-30 September 2002.
23. Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1281-1289.
24. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infection in children with wheezing. *Eur Resp J* 2000; 16: 1142-1146.
25. Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of interleukin-2, interferon- γ and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics* 2001; 107: e39.
26. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, et al. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model: a microbiologic, histologic, immunologic, and respiratory plethysmographic profile. *Infect Immun* 2001; 69: 3869-3876.
27. Martin RJ, Wei Chu H, Honour JM, Harbeck RJ. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 577-582.
28. Esposito S, Droghetti R, Bosis S, et al. Cytokine secretion in children with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and wheeze. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 122-127.

Ilaria Romei, Barbara Boseggia, Elisa Milanese, Romina Fabbri, Attilio Loris Boner

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Asma: un ruolo per i batteri atipici?

The role of atypical bacteria in the onset of asthma

Parole chiave: batteri atipici, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, asma

Key words: atypical bacteria, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, asthma

Riassunto. In età pediatrica i batteri atipici, fra i quali il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae*, hanno un ruolo nell'eziopatogenesi delle patologie respiratorie associate a respiro sibilante più importante rispetto a quanto fino ad ora si ritenesse. Numerosi studi, sia clinici che sperimentali, hanno dimostrato che, in particolare la *Chlamydia pneumoniae*, in seguito allo sviluppo di un'infezione di tipo persistente, è in grado di determinare l'insorgenza dell'asma, in soggetti geneticamente predisposti o di provocare episodi di riacutizzazione in pazienti invece sintomatici. Sarebbero tuttavia necessari studi clinici sull'impiego di antibiotici per confermare l'associazione causale fra infezione da patogeni atipici e asma. È comunque estremamente importante, dato anche l'incremento dell'incidenza delle infezioni causate da agenti atipici indagare sulla possibilità che, soprattutto nei casi di asma che non risponde alla terapia classica, vi sia alla base un'infezione da batteri atipici; tuttavia è difficile porre diagnosi clinica di infezione da batteri atipici che spesso viene fatta ex *adiuvantibus*.

Summary. Atypical bacteria (i.e., *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) play a major role in the etiopathogenesis of childhood respiratory diseases associated with wheezing. Several studies document that, in consequence to a persistent infection, *Chlamydia pneumoniae* is likely -more than other atypical bacteria- to cause the onset of asthma in genetically predisposed children, and exacerbate clinical manifestations in symptomatic patients. Confirming a causal relationship between atypical bacteria and asthma is still premature and needs to be challenged by extensive studies and clinical trials. However, physicians should keep this possibility into consideration, especially when evaluating patients with asthma resistant to classical treatment.

Accettata per la pubblicazione il 25 agosto 2003.

Corrispondenza: Prof. Attilio L. Boner, Clinica Pediatrica, Policlinico "Borgo Roma" - 37134 Verona;
e-mail: attilio.boner@univr.it

Introduzione

Il termine "polmonite atipica" fu coniato nel 1938 da Reimann per descrivere alcuni casi di polmonite che presentavano manifestazioni cliniche diverse rispetto a quelle tipiche delle polmoniti pneumococciche (1); gli agenti eziologici responsabili di queste forme di polmonite, noti come patogeni atipici, sono stati isolati e identificati nel *Mycoplasma (M) pneumoniae*, nelle *Chlamydia (C) pneumoniae*, nella *Legionella* e nei virus; fra i patogeni atipici i più importanti, dal punto di vista clinico, sono il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae* che però non presentano alcuna caratteristica clinica, laboratoristica o radiologica propria (2). In età pediatrica i batteri atipici hanno

un importante ruolo nel causare infezioni del tratto respiratorio soprattutto nei bambini di età superiore ai 5 anni. È stato condotto, infatti, in Giappone, uno studio (3), per valutare l'incidenza dell'infezione da *M pneumoniae* e da *C pneumoniae*, attraverso indagini sierologiche, in 1.104 pazienti pediatrici con infezioni del tratto respiratorio inferiore da giugno del 1995 a dicembre del 1998; l'infezione da *C pneumoniae* è stata diagnosticata nel 13,5% di pazienti mentre quella da *M pneumoniae* nel 10,7%, infine nel 2,4% di pazienti erano presenti entrambi gli agenti eziologici. Un altro importante aspetto emerso dallo studio è che nei casi di polmonite il *M pneumoniae* era l'agente eziologico coinvolto più frequentemente

rispetto alla *C pneumoniae* (27,2% vs 15,4%), mentre negli episodi di bronchite era la *C pneumoniae* più frequentemente coinvolta rispetto al *M pneumoniae* (12,8% vs 4,4%); infine i pazienti con infezione da *C pneumoniae* erano più giovani e più frequentemente andavano incontro a respiro sibilante rispetto ai pazienti con infezioni da *M pneumoniae*. Per quanto riguarda, in particolare, il *M pneumoniae* sebbene non sia ancora chiaro quale sia l'esatto meccanismo citopatologico con cui provoca danno sappiamo tuttavia che non è un microrganismo intracellulare obbligato anche se dipende dal legame con le cellule ospiti per ottenere precursori essenziali come i nucleotidi, gli acidi grassi e gli aminoacidi e che causa infezioni soprattutto a livello del faringe, dell'orecchio medio, della trachea, dei bronchi e dei polmoni (4).

Al contrario la *Chlamydia* (5) è un patogeno intracellulare obbligato, che si replica, infatti, all'interno del citoplasma della cellula ospite, formando delle caratteristiche inclusioni intracellulari; tre sono le specie patogene per l'uomo: la *C pneumoniae*, la *C trachomatis*, e infine la *C psittaci*. In particolare per quanto riguarda la *C pneumoniae* essa causa infezioni delle alte e basse vie respiratorie quali otiti, sinusiti, faringiti, bronchiti ed è responsabile del 10-15% delle polmoniti acquisite in comunità.

Nel ciclo vitale della *Chlamydia* (Figura 1) sono presenti due forme distinte e cioè un corpo elementare infettante, simile ad una spora ed un corpo reticolato non infettante, di maggiori dimensioni.

Modelli sperimentali

Un importante studio sperimentale (6) ha esaminato le caratteristiche istologiche del tessuto polmonare di ratti dopo 109, 150, 245, 368 e 530 giorni dalla somministrazione intranasale di *M pneumoniae*. Il *M pneumoniae* è stato isolato nel fluido del lavaggio broncoalveolare nel 70% dei topi dopo 109 giorni dall'inoculazione e nel 22% invece dopo 530 giorni; i dati ottenuti mostrano un'alterata istopatologia nel 78% dei casi caratterizzata da infiltrati di cellule mononucleate a livello perivascolare e peribronchiale; in particolare è stata dimostrata una maggiore reattività bronchiale alla metacolina rispetto ai controlli dopo 245 giorni dall'inoculazione ($p=0,03$) e un'aumentata ostruzione delle vie aeree dopo invece 530 giorni ($p=0,01$). Un altro aspetto evidenziato da questo stesso studio è che la concentrazione di IgG sieriche anti-*M pneumoniae*, dosabili in tutti i topi, è correlata, in modo inverso, allo score istopatologico

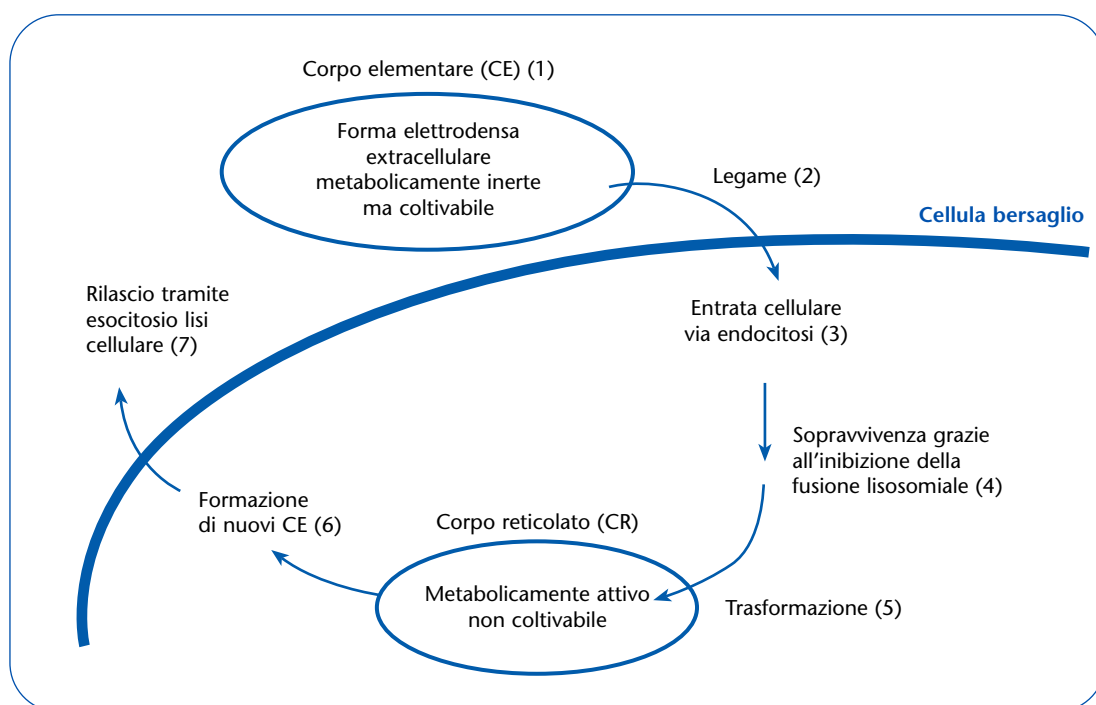


Figura 1 Ciclo vitale della *Chlamydia*. Modificata da [11].

dopo 530 giorni dall'inoculazione. Si può concludere, quindi, in base ai dati ottenuti dallo studio, che l'infezione respiratoria murina da *M pneumoniae* può portare allo sviluppo di una malattia polmonare cronica caratterizzata da iperreattività bronchiale, infiammazione e ostruzione delle vie aeree, caratteristiche proprie anche dell'asma.

Un altro importante modello sperimentale di infiammazione cronica delle vie aeree (7), prodotta dalla somministrazione intranasale di *M pneumoniae* in gatti o in ratti, ha evidenziato un processo di angiogenesi e di rimodellamento dei vasi mediato dalla risposta immunitaria dell'ospite che si attiva in seguito all'infezione. In particolare il picco di proliferazione delle cellule endoteliali a livello della mucosa delle vie aeree avviene 5 giorni dopo l'instaurarsi dell'infezione da *M pneumoniae* e persiste nell'arco di tutta la vita dell'animale; il rimodellamento dei vasi, a sua volta, causa un aumento della permeabilità della parete vascolare con conseguente passaggio di proteine plasmatiche dal compartimento intravascolare al compartimento extravascolare; tale stravasamento dei vasi sanguigni è legato a vari fattori quali la formazione di soluzioni di continuo di circa 400 nm tra le cellule endoteliali, un incremento della superficie luminale, dato dall'angiogenesi, e del diametro delle arteriole che determina a sua volta una diminuzione delle resistenze vascolari ed infine una compromissione della clearance delle proteine extravasali ad opera del sistema linfatico. I vasi che sono andati incontro a rimodellamento presentano sia una iperespressione della P-selectina, con conseguente aumento della migrazione e dell'adesione dei leucociti, sia una iperproduzione del recettore della neurochina 1, con conseguente invece aumento della sensibilità alla sostanza P. Queste modificazioni che si realizzano a livello della microcircolazione sono spesso sproporzionate rispetto alle aumentate richieste metaboliche dei tessuti, ma possono regredire con l'utilizzo di alcuni farmaci; si è visto, infatti, che, negli animali da esperimento, anche il grave rimodellamento strutturale può essere reversibile; in particolare la permeabilità vascolare è ridotta dalla somministrazione di salmeterolo (8), desametasone e ossitetraclina (9).

Osservazioni sovrapponibili si ottengono anche dopo inoculazione intranasale di *C pneumoniae* che induce infiammazione con richiamo di PMN e macrofagi e lesioni ciliari estese; le inclusioni di *Chlamydia* possono essere, infatti, individuate nelle

cellule dell'epitelio bronchiale, in quelle dell'epitelio alveolare e infine nei macrofagi (10).

Una seconda inoculazione nel ratto precedentemente esposto al microrganismo induce una risposta infiammatoria rapida e intensa con accumulo perivascolare di linfociti e un minor numero di corpi inclusi rispetto all'infezione primaria. La presenza di IgG anti-*Chlamydia* è associata ad una minor probabilità di coltivare il microrganismo ma non ad una minor intensità del processo infiammatorio; gli anticorpi possono, infatti, attaccare i corpi elementari extracellulari mentre i corpi reticolari intracellulari possono essere protetti da anticorpi neutralizzanti (11).

Risposta immunitaria

Per quanto riguarda l'infezione da *M pneumoniae* (12) durante la prima e la seconda settimana nel 50% dei pazienti compaiono IgM cosiddette emoagglutinine a freddo, con un titolo di 1:32; a partire dalla terza settimana tali anticorpi aumentano fino a 4 volte per scomparire poi dalla quarta settimana in poi. La presenza di elevati titoli di emoagglutinine a freddo è indice di gravità dell'infezione; tuttavia è importante sottolineare come, a causa dell'andamento rapido sia dell'aumento che della diminuzione dei titoli anticorpali, reazioni negative possono diventare positive nell'arco di pochi giorni. In caso di sospetto di infezione da *M pneumoniae* è, quindi, importante ripetere l'indagine. Un'infezione recente si caratterizza, quindi, per un titolo anticorpale pari o superiore a 1:128; tuttavia la risposta immunitaria dell'ospite può esercitare un ruolo protettivo o al contrario determinare un danno a seconda del rapporto fra risposta immunitaria di tipo umorale e quella di tipo invece cellulare; infatti la risposta immunitaria di tipo umorale esercita un'azione protettiva, anche se incompleta in assenza di altre forme di immunità, invece, quella di tipo cellulo-mediato sembra essere in parte responsabile delle manifestazioni cliniche della malattia.

Per quanto riguarda, invece, l'infezione da *C pneumoniae* questa determina l'attivazione contemporanea della risposta immunitaria cellulo-mediata e umorale; la prima esercita un ruolo fondamentale nell'eradicazione del microrganismo, anche se sembra che, allo stesso tempo, favorisca lo sviluppo del processo infiammatorio, mentre la seconda pur risultando inefficace nelle infezioni primarie esercita un ruolo importante nelle reinfezioni (5).

Tabella 1 Test sierologici (microimmunofluorescenza) per il rilevamento dell'infezione da *Chlamydia pneumoniae*. Da Blasi ERR 1996; 6: 235 e Gemcay A JRCCM 2001; 163: 1897.

Infezione acuta	Infezione passata	Infezione cronica
Aumento x 4 del titolo di IgG o IgM o IgM $\geq 1:16$ IgG $\geq 1:512$	IgG $\geq 1:16 \leq 1:512$ IgA $\geq 1:32$	IgG $\geq 1:512$ e IgA $\geq 1:40$

La tabella 1 illustra valori sierologici di riferimento per la diagnosi di infezione acuta, pregressa o cronica.

È importante sottolineare che le IgM sono presenti nelle infezioni acute primarie ma sono assenti in quelle secondarie; un titolo anticorpale aumentato di ben quattro volte è da considerarsi evidenza certa di infezione acuta mentre un titolo di IgM 1:16 o di IgG $> 1:512$ è considerato da alcuni autori una evidenza possibile, ma non certa, di infezione acuta; tuttavia due studi multicentrici eseguiti in America hanno individuato un numero significativo di bambini con colture positive che però non avevano i criteri sierodiagnostici utilizzati per porre diagnosi di infezione acuta (11).

Per quanto riguarda infine le IgA la loro emivita è inferiore a una settimana e pertanto il persistere della risposta IgA è indicativo di stimolazione immunologica persistente (infezione cronica). La presenza di IgA è molto specifica (non si trovano IgA nei soggetti non infetti), ma non è altamente sensibile (non si trovano sempre IgA nei soggetti infetti).

Va tenuto presente che spesso nei bambini infetti gli anticorpi compaiono dopo 2-3 settimane e l'incremento richiede tempo per divenire significativo; infine, bambini con coltura positiva per *C pneumoniae* potrebbero non sviluppare una risposta anticorpale specifica (13).

Persistenza dell'infezione

Studi epidemiologici e su animali hanno documentato che gli Adenovirus, il Virus Respiratorio Sinciziale, il *Mycoplasma pneumoniae*, e la *Chlamydia pneumoniae* sono in grado di causare infezioni persistenti potendo quindi essere coinvolte nella patogenesi dell'asma (5).

In particolare la *C pneumoniae* è in grado di crescere nei monociti/macrofagi, nelle cellule endoteliali,

nelle cellule della muscolatura liscia bronchiale e di dare origine ad una infezione di tipo persistente; la *Chlamydia*, infatti, rimane in uno stato vitale all'interno delle cellule dell'organismo ospite a lungo senza però andare incontro a replicazione (14). Durante questa fase di latenza la *Chlamydia* continua a sintetizzare una proteina dello stress, una *heat shock protein* di 60 kDa (hsp60), che viene rilasciata in modo continuo favorendo una stimolazione antigenica prolungata che a sua volta amplifica fortemente l'infiammazione cronica; potrebbe, quindi, determinare un danno tissutale immunomediato e portare allo sviluppo di lesioni cicatriziali a livello del parenchima polmonare nei pazienti asmatici (5). È stata, infatti, dimostrata una stretta associazione fra elevati livelli di anticorpi diretti contro l'hsp 60 della *Chlamydia* e lo sviluppo di cicatrici da Tracoma e la infertilità tubarica. La persistenza della *C pneumoniae*, dopo infezione acuta, varia tra il 13% (15) e il 56% dei casi (16); inoltre la *C pneumoniae* è stata individuata nelle secrezioni respiratorie di alcuni pazienti per più di 2 anni e mezzo e ciò può spiegare un suo potenziale ruolo nell'asma (17).

Batteri atipici ed asma

Mentre il legame tra asma e infezioni virali è stato completamente chiarito, quello fra asma e infezioni da *Chlamydia* e *Mycoplasma*, anche se ormai evidente, richiede ulteriori indagini.

Anche se gli studi disponibili riguardano prevalentemente gli adulti non mancano quelli riguardanti il bambino. Si suppone, infatti, che il danno alle vie aeree indotto dall'infezione da *M pneumoniae* possa avere un meccanismo patogenetico simile a quello dell'asma; sono stati studiati 60 bambini affetti da *M pneumoniae* e 30 bambini senza infezione: nel primo gruppo di bambini la conta di eosinofili per mm^3 risultava pari a 246 mentre nel secondo gruppo era pari a 156; inoltre i livelli sierici della proteina cationica eosinofila erano pari a 213 MI/L nei soggetti infetti e a 44 MI/L in quelli di controllo (18). Nel caso della *Chlamydia*, invece, l'associazione tra infezione delle vie respiratorie e infiammazione allergica è supportata da dati contrastanti (16, 17).

Studi clinici

Bavastrelli et al. (19), già 10 anni fa, avevano descritto 20 bambini di età media di 32 mesi con

respiro sibilante che non rispondeva al trattamento con broncodilatatori; nel 35% di questi bambini veniva isolata, su campioni ottenuti dalle secrezioni congiuntivali e faringee, la *C trachomatis*. Il dato importante è che l'eradicazione del microrganismo, mediante la somministrazione di un macrolide (50 mg/kg/die per 2 settimane), determinava la scomparsa del respiro sibilante in tutti i bambini con infezione da *C trachomatis*. Si può quindi dedurre da questo studio che il respiro sibilante può essere un'espressione clinica dell'infezione da *C Trachomatis*; questo microrganismo dovrebbe quindi essere ricercato nelle secrezioni di bambini con respiro sibilante che non risultino allergici e che non rispondano ai farmaci che abitualmente vengono utilizzati in caso di asma.

In un altro importante studio (20), eseguito per valutare appunto il ruolo del *M pneumoniae* e della *C pneumoniae* nell'insorgenza dell'iperreattività bronchiale, sono stati confrontati 71 bambini di età compresa fra i 2 e i 14 anni che avevano presentato un episodio acuto di respiro sibilante con 80 bambini coetanei sani; dai dati ottenuti è chiaramente emerso che le infezioni da *M pneumoniae* o da *C pneumoniae* sono presenti più spesso nei soggetti con respiro sibilante rispetto a quelli di controllo e inoltre che i bambini che avevano contratto uno o entrambi i batteri atipici vanno più frequentemente incontro a episodi ricorrenti di respiro sibilante; durante lo studio l'infezione acuta da *M pneumoniae* è, infatti, stata diagnosticata nel 10% dei bambini con respiro sibilante di età compresa fra i 2 e i 4 anni e nel 38,7% dei bambini che avevano più di 5 anni con respiro sibilante contro rispettivamente il 5,9% e l'8,7% dei bambini appartenenti al gruppo di controllo; l'infezione da *C pneumoniae* invece è stata diagnosticata nel 10% dei bambini di età compresa fra i 2 e i 4 anni con respiro sibilante e nel 22,6% dei bambini di più di 5 anni con respiro sibilante contro rispettivamente il 5,9% e lo 0% di quelli del gruppo di controllo. Durante il periodo dello studio i bambini che presentavano respiro sibilante venivano trattati con corticosteroidi inalatori e broncodilatatori, inoltre ad alcuni, in base al quadro clinico, venivano somministrati dei macrolidi per 10 giorni; durante il *follow-up* di tre mesi è risultato evidente che, fra i bambini non trattati con l'antibiotico, quelli con infezione da *M pneumoniae* o da *C pneumoniae* mostravano una maggiore ricorrenza degli episodi di respiro sibilante

rispetto a quelli senza infezioni; tuttavia la piena risoluzione del quadro clinico avveniva nel 31% dei pazienti con infezioni da batteri atipici contro il 69% del gruppo di controllo ed episodi ricorrenti nel 69% fra quelli con infezione rispetto al 31% del gruppo di controllo.

Nello stesso studio è stato ampiamente dimostrato che il 100% dei bambini con respiro sibilante ricorrente di età compresa fra i 2 e i 4 anni e il 75% di quelli di età superiore ai 5 anni presentavano infezione da *M pneumoniae* e da *C pneumoniae* contro il 28% e il 13,3% dei bambini del gruppo di controllo; da questi dati emerge chiaramente che i bambini con infezione hanno un rischio 4 volte maggiore di presentare episodi di respiro sibilante ricorrente.

Un altro importante studio (21) ha valutato il ruolo dei virus e dei batteri atipici in bambini ricoverati in ospedale per riacutizzazione di asma attraverso un'indagine di tipo prospettico eseguita in Francia. Sono stati inclusi nello studio bambini di età compresa fra i 2 e i 16 anni con asma acuto, definito in base alla presenza di tre o più episodi ricorrenti di respiro sibilante; i virus sono stati isolati nel 38% dei pazienti mentre i batteri atipici nel 10%; dallo stesso studio non è emersa alcuna correlazione fra la severità dell'asma cronico o la riacutizzazione dell'asma e la diagnosi di infezione; tuttavia l'infezione da patogeni atipici era correlata al persistere dei sintomi: queste infezioni dovrebbero quindi essere indagate e trattate in tutti i casi di asma persistente.

In un altro studio (22) è stata valutata la presenza di infezione da *C pneumoniae*, dei marcatori dell'infiammazione allergica e la funzionalità polmonare in 106 bambini affetti da asma e sottoposti a broncoscopia: nel 51,9% dei bambini era presente una PCR positiva per *C pneumoniae* e nel 25,4% debolmente positiva; tuttavia a livello della mucosa nasale era presente eosinofilia nel 5,6% dei bambini con PCR positiva o debolmente positiva contro il 9,3% di quelli con PCR negativa; inoltre un'eosinofilia ≥ 0 a l 13% nella mucosa nasale e/o nelle secrezioni bronchiali, marker della presenza di un'allergia respiratoria, era meno frequente nei pazienti con infezione rispetto a quelli senza (7,3% vs 21,6%); tuttavia non erano presenti differenze per quanto riguarda la proteina eosinofila cationica; infine le IgE totali erano più basse nei pazienti con infezione rispetto a quelli senza (101 vs 179 IU/ml). Per quanto riguarda invece i test sulla funzionalità

polmonare questo studio ha messo in evidenza la presenza di una capacità vitale più bassa nei soggetti con PCR positiva (87,5% vs 95,3%) mentre tutti i parametri che valutano l'ostruzione delle vie aeree tendevano ad essere maggiormente compromessi. Un altro aspetto è che una debole positività della PCR era associata alla maggior riduzione della capacità vitale, pari infatti a 75,3%, e ad una più grave ostruzione; tutte queste caratteristiche erano più accentuate nei bambini di età compresa fra gli 11 e i 18 anni di età. Per concludere, questi dati indicano che nei bambini selezionati l'infezione respiratoria da *C pneumoniae* è comune e che non è tuttavia associata ad un'inflammazione allergica delle vie aeree. Questi pazienti vanno seguiti dal punto di vista clinico in modo accurato dopo l'episodio di polmonite causato da *M pneumoniae*; si raccomanda, infatti, una diagnosi e un trattamento precoci.

È stato condotto un interessante studio (23) che ha valutato, attraverso la tomografia computerizzata ad alta risoluzione, le alterazioni strutturali, a lungo termine, che si realizzano a livello polmonare in seguito all'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* e i fattori di rischio che possono aumentare il rischio di sviluppare sequele; a tale scopo sono stati reclutati 38 bambini che erano stati ricoverati in seguito allo sviluppo di polmonite da *M pneumoniae* e ai quali è stata eseguita una TAC ad alta risoluzione dopo 1 e 2 anni dall'episodio infettivo; dopo lo stesso intervallo sono stati studiati anche bambini con infezione da *M pneumoniae* a livello però delle alte vie aeree e considerati gruppo di controllo. Alla TAC erano presenti alterazioni nel 37% dei bambini con pregressa polmonite e nel 12% dei controlli; tali alterazioni erano rappresentate da perfusione a mosaico, bronchiectasie, ispessimento della parete dei bronchi, diminuzione della vascolarizzazione e infine da intrappolamento di aria; l'area coinvolta da una o più di tali anomalie generalmente si estendeva a due o più lobi corrispondenti alle zone di parenchima dove si era sviluppato l'infiltrato in corso di polmonite. Possibili fattori di rischio associati allo sviluppo di tali sequele sono soprattutto la minor età e livelli più alti dei titoli degli anticorpi specifici contro il *M pneumoniae*.

In uno studio (12), eseguito sempre per determinare la possibile associazione fra infezione da *C pneumoniae* e la iperreattività bronchiale, sono stati studiati 118 bambini con respiro sibilante

acuto e 41 invece sani di età compresa fra i 5 e i 16 anni: la *Chlamydia pneumoniae* è stata isolata nell'11% dei pazienti con respiro sibilante e nel 4,9% dei controlli; tuttavia il 58,3% dei bambini con coltura positiva non avevano anticorpi dosabili specifici contro il batterio atipico e solo il 25% dei pazienti presentava caratteristiche sierologiche proprie di un'infezione acuta. Il 75% dei bambini con respiro sibilante trattati, durante lo studio, con macrolidi, mostrava un miglioramento dal punto di vista clinico e laboratoristico dell'iperreattività bronchiale dopo l'eradicazione dell'infezione da *Chlamydia*; da questi dati emerge che le infezioni da *C pneumoniae* possono scatenare episodi di respiro sibilante acuto in bambini affetti da asma e che il trattamento dell'infezione può ridurre le riacutizzazioni dovute all'iperreattività bronchiale. Uno studio longitudinale della durata di tredici mesi (24), eseguito per valutare l'associazione fra l'infezione da *C pneumoniae* e da *M pneumoniae* e la manifestazione dei sintomi correlati all'asma, ha indagato centootto bambini con sintomi di asma di età compresa fra i 9 e gli 11 anni; durante lo studio quando si presentavano i sintomi respiratori veniva eseguito un aspirato nasale; in totale sono stati riportati 292 episodi. La *C pneumoniae* veniva isolata sia durante periodi sintomatici che periodi asintomatici rispettivamente nel 23% e nel 28%; tuttavia nei bambini che presentavano episodi ricorrenti la PCR tendeva a rimanere positiva indicando una infezione di tipo cronico; inoltre la concentrazione di IgA secretorie specifiche per *C pneumoniae* era sette volte maggiore in soggetti che presentavano quattro o più riacutizzazioni durante lo studio rispetto a quelli che ne riportavano soltanto una mostrando quindi un rapporto diretto tra i livelli di IgA secretorie per *C pneumoniae* e frequenza di riacutizzazioni. In conclusione l'infezione cronica da *C pneumoniae* è comune nei bambini di età scolare e la risposta immunitaria ad essa è associata positivamente alla frequenza delle esacerbazioni dell'asma; la risposta immunitaria all'infezione cronica da *C pneumoniae* può interagire con l'inflammazione allergica nell'aumentare i sintomi dell'asma.

In un altro studio (25), eseguito su soggetti adulti, il *M pneumoniae* è risultato presente nelle basse vie respiratorie dei soggetti con asma cronico stabile con maggior frequenza rispetto ai soggetti di controllo, potendo quindi esercitare un ruolo nella patogenesi dell'asma stessa; tuttavia la sierologia è

risultata negativa in tutti i pazienti; l'assenza della risposta anticorpale dell'ospite potrebbe quindi favorire la colonizzazione da parte del batterio atipico della mucosa delle vie respiratorie.

I dati ottenuti da uno studio, eseguito sempre su soggetti adulti (26), ha messo in evidenza che la coltura positiva per *Mycoplasma* è riscontrabile nelle basse vie respiratorie con maggior frequenza rispetto alle alte vie respiratorie, che i pazienti affetti da asma sono cronicamente infettati o comunque colonizzati dal *M pneumoniae*, infine gli stessi dati hanno confermato che una mancata risposta anticorpale contro il *M pneumoniae* potrebbe contribuire alla persistenza del microrganismo nell'ospite. Un altro importante aspetto che emerge dallo studio è quello di una potenziale relazione fra infezione e sensibilizzazione allergica infatti nella biopsia delle vie aeree il numero di mastociti su mm² era maggiore nei soggetti con PCR positiva rispetto a quelli con PCR negativa (29/mm² vs 10/mm²).

Uno studio sperimentale (27), eseguito su modelli murini, ha indagato la capacità del *M pneumoniae* di indurre l'attivazione delle cellule mastocitarie: dopo 4 ore di coltura con *M pneumoniae* i mastociti sono andati incontro a modificazioni morfologiche proprie di uno stato di attivazione, inoltre è stato dimostrato che il *M pneumoniae* induce il rilascio di IL-4 nel supernatante della coltura e che la produzione di mRNA per IL-4, IL-6 e per il TNF- α risulta iperespressa dopo circa 32 ore di coltura.

Un importante aspetto emerso da uno studio (28) sul rapporto fra perdita della funzionalità polmonare e sieropositività per la *C pneumoniae* è che l'infezione da *C pneumoniae* potrebbe promuovere lo sviluppo e la persistenza della limitazione al flusso di aria nei pazienti con asma non atopico insorto in età adulta.

L'evidente associazione fra la sieropositività per la *C pneumoniae* e una maggiore riduzione della funzionalità respiratoria in adulti asmatici è compatibile con l'ipotesi secondo la quale questo patogeno respiratorio è coinvolto nel rimodellamento delle vie aeree (29).

Inoltre Gencay et al. (30) hanno ricercato la presenza di IgG, IgA e IgM specifiche per la *C pneumoniae* nel siero di 33 adulti con storia clinica positiva per asma, test positivo alla metacolina e un ridotto FEV₁; i risultati ottenuti sono stati poi confrontati con quelli di soggetti di controllo. Non è stata individuata alcuna infezione acuta in

entrambi i gruppi di pazienti, ma il 63% di tutti i soggetti esaminati nel corso dello studio presentavano segni di pregressa infezione; le IgA specifiche per la *C pneumoniae* erano presenti nel 52% dei pazienti con asma contro il 15,5% dei soggetti di controllo; infine evidenze sierologiche di infezione cronica erano molto più frequenti nei pazienti con asma rispetto a quelli di controllo (18,2% vs 3%); si può quindi concludere che l'infezione cronica da *C pneumoniae* è legata all'asma e considerando la combinazione di IgG e IgA come indicatore di infezione cronica, i pazienti con asma hanno mostrato un aumento 6 volte superiore rispetto ai controlli.

Von Herzten (31) ha analizzato 332 pazienti con asma, divisi in pazienti con asma di recente insorgenza e pazienti con asma invece di lunga durata, e 98 soggetti di controllo; i dati ottenuti mostrano che la prevalenza di elevati titoli di IgG e di IgA specifici per la *C pneumoniae* era sensibilmente più alta nei soggetti con asma non atopico e di lunga durata; lo stesso autore ha dimostrato in un altro studio come l'asma grave e moderato è associato a elevati livelli di IgA anti-*C pneumoniae* che sono espressione di infezione cronica (32).

Esistono inoltre dei dati che indicherebbero dunque un'associazione tra infezione da *C pneumoniae* e asma cronica (33).

Questi dati sarebbero confermati da un altro studio che ha valutato la prevalenza dell'infezione da *C pneumoniae* in pazienti adulti con episodi di riacutizzazione dell'asma e che ha dimostrato che negli adulti l'infezione da *C pneumoniae* potrebbe scatenare una crisi di asma (34).

Un'ulteriore conferma della correlazione fra infezione da *C pneumoniae* e asma deriva dalla constatazione che un titolo elevato di anticorpi anti-*Chlamydia* è associato alla presenza di indici di gravità dell'asma come ad esempio un basso valore di FEV₁ e gravità dei sintomi di asma; questo suggerisce che l'infezione cronica da *C pneumoniae* porta ad un aumento della gravità del quadro clinico dell'asma; tuttavia sono necessari studi sull'eradicazione dell'infezione cronica dal batterio atipico per determinare l'attendibilità di tale ipotesi (35).

Conclusioni

Le specie *Chlamydia* sono gli unici agenti infettivi di natura non virale, intracellulari obbligati, associati all'iniziazione, all'esacerbazione e alla promozione

dell'asma. La *C pneumoniae* infatti è in grado di stimolare l'insorgenza di asma in soggetti geneticamente predisposti che fino a quel momento erano stati asintomatici; inoltre il batterio atipico può determinare una riacutizzazione dei sintomi in pazienti asmatici; infine la *C pneumoniae* mantiene la tendenza a presentare sintomi tipici dell'asma (36).

Gli elementi a favore dell'ipotesi secondo la quale la *C pneumoniae* è coinvolta nella patogenesi dell'asma sono il fatto che causa infezioni croniche frequentemente asintomatiche/subcliniche, che cresce e si moltiplica nelle cellule epiteliali della mucosa, nei monociti/macrofagi, nelle cellule endoteliali e muscolari lisce, che la gravità dell'asma è associata ad elevati livelli anticorpali per *Chlamydia pneumoniae*, che induce la ciliostasi nei bronchi e infine che stimola la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule infettate; tuttavia sono necessari altri dati sull'individuazione diretta dell'agente nelle cellule bronchiali o nei macrofagi alveolari; ad esempio studi controllati con l'impiego di antibiotici potrebbero infatti

fornirci ulteriori informazioni sull'associazione causale fra l'infezione e l'asma; tuttavia un dato certo è che è improbabile che la *C pneumoniae* sia un commensale del tratto respiratorio data la natura intracellulare del germe e i dati ottenuti sull'infezione da *C trachomatis* (4).

Inoltre, elevati titoli di *C pneumoniae* e non di altri potenziali patogeni respiratori sono correlati a indici di asma grave; tuttavia la relazione tra elevati titoli di *Chlamydia* e l'asma è più evidente per la forma di lunga durata rispetto a quella di recente insorgenza.

Dati meno consistenti sono disponibili per *Mycoplasma pneumoniae*, seppur sovrapponibili.

Possiamo dunque concludere che identificare i patogeni atipici è difficile nella pratica clinica, tuttavia studi epidemiologici suggeriscono che il ruolo dei patogeni atipici nelle patologie con respiro sibilante potrebbe essere più rilevante rispetto a quanto fino ad ora si riteneva (37). Nei pazienti quindi con asma che non risponde alla terapia con broncodilatatori o corticosteroidi può essere utile un trattamento *ex iuvantibus* con macrolidi.

Bibliografia

1. Reimann HA. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus. *JAMA* 1938; 111: 2377-2384
2. Principi N, Esposito S. Emergine role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-344
3. Ouchi K, Komura H, Fujii M, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73: 1177-1182.
4. Feizi T, Loveless RW. Carbohydrate recognition by *Mycoplasma pneumoniae* and pathologic consequences. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (4 Pt 2): S133-136.
5. von HL. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002; 19: 546-556.
6. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity, and pulmonary inflammation: a murine model of infection-associated chronic reactive airway disease. *Infect Immun* 2002; 70 (2): 649-654.
7. McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 2): S39-45.
8. Kwan ML, Gomez AD, Baluk P, et al. Airway vasculature after *Mycoplasma* infection: chronic leakiness and selective hypersensitivity to substance P. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L286-297.
9. Bowden JJ, Schoeb TR, Lindsey JR, McDonald DM. Dexamethasone and oxytetracycline reverse the potentiation of neurogenic inflammation in airways of rats with *Mycoplasma pulmonis* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (5 Pt 1): 1391-1400.
10. Yang Z-p, Cummings PK, Patton DL, et al. Ultrastructural lung pathology of experimental *Chlamydia pneumoniae* pneumonitis in mice. *J Infect Dis* 1994; 170: 464-467.
11. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae*, asthma, and COPD: what is the evidence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83 (4): 271-288, 291; quiz 291-292.
12. Kleemola M, Raty R, Karjalainen J, et al. Evaluation of an antigen-capture enzyme immunoassay for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 872-875.
13. Emre U, Roblin PM, Gelling M, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148 (7): 727-732. Comment in: *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149 (2): 219-221. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 341-342.
14. Morrison RP. Persistent *Chlamydia trachomatis* infection: in vitro phenomenon or in vivo trigger of reactive arthritis? *J Rheumatol*. 1998; 25 (4): 734-742.
15. 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: 865-871.
16. Hammerschlag MR, Robin PM, Cassell G. Microbiologic efficacy of azithromycin for the treatment of community-acquired lower respiratory tract infection due to *Chlamydia pneumoniae*. Presented at the Second International Conference on the Macrolides, Azalides and the Streptogramins, Venice, Italy, January 1994.
17. Falck G, Engstrand I, Gad A, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in patients with chronic pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1997; (6): 585-589.
18. Kim CK, Chung CY. Bronchoalveolar lavage cellularity between classic asthma with wheezing and viral associated wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S15.
19. Bavastrelli M, Midulla M, Rossi D, Salzano M. *Chlamydia trachomatis* infection in children with wheezing simulating asthma. *Lancet* 1992; 339: 1174. Comment in: *Lancet* 1992; 340: 188.
20. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1142-1146.
21. Thumarelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 75-82.

22. Schmidt SM, Muller CE, Bruns R, Wiersbitzky SK. *Bronchial Chlamydia pneumoniae infection, markers of allergic inflammation and lung function in children.* *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (5): 257-265.
23. Kim CK, Chung CY, Kim JS, et al. *Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumoniae.* *Pediatrics* 2000; 105: 372-378.
24. Cunningham AF, Johnston SL, Julious Saet al. *Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children.* *Eur Respir J* 1998; 11 (2): 345-349.
25. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, et al. *Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5Pt 1): 1692.
26. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, et al. *A link between chronic asthma and chronic infection.* *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (4): 595-601.
27. Hoek KL, Cassel GH, Duffy LB, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae-induced activation and cytokine production in rodent mast cells.* *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 470-476.
28. ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, et al. *Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection.* *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (3): 449-454.
29. McIntosh JC, Simecka JW, Ross SE, Davis JK, Miller EJ, Cassell GH. *Infection-induced airway fibrosis in two rat strains with differential susceptibility.* *Infect Immune.* 1992; 60: 2936-42.
30. Gencay M, Rudinger JJ, Tamm M, et al. *Increased frequency of Chlamydia pneumoniae antibodies in patients with asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (5): 1097-1100.
31. Von Hertzen L, Toyrila M, Gimishanov A, et al. *Asthma, atopy and Chlamydia pneumoniae antibodies in adults.* *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 522-528.
32. Von HL, Vasankari T, Lippo K, et al. *Chlamydia pneumoniae and severity of asthma.* *Scand J Infect Dis* 2002; 34 (1): 22-27.
33. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, et al. *Chlamydia pneumoniae and asthma.* *Thorax* 1998; 53: 254-259; comment in *Thorax* 1998; 53 (12): 1095.
34. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, et al. *Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 405-409.
35. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, et al. *Serological evidence of infection with chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma.* *Eur Respir J* 2000; 15: 254-259.
36. Hahn DL, Anttila T, Saikku P. *Association of Chlamydia pneumoniae IgA antibodies with recently symptomatic asthma.* *Epidemiol Infect.* 1996; 117 (3): 513-517.
37. Principi N, Esposito S. *Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric respiratory-tract infections.* *Lancet Infect Dis* 2001; 1 (5): 334-344.

Fabio L.M. Ricciardolo, Francesco M. Risso, Federica Sabatini, Giovanni A. Rossi

Unità Complessa di Pneumologia, IRCCS "Giannina Gaslini", Genova

Polmoniti atipiche

Atypical Pneumonia

Parole chiave: Polmonite atipica, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*

Key words: *Atypical pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*

Riassunto. Le cosiddette "polmoniti atipiche" includono infezioni del tratto respiratorio distale causate da *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*. Esse si distinguono classicamente dal punto di vista clinico dalle comuni polmoniti batteriche non solo per la sensibilità a limitate classi di antibiotici, ma anche per peculiarità epidemiologiche e cliniche, che vengono tratteggiate nel presente articolo.

Summary. *Atypical pneumonias are considered lower respiratory tract infections caused by Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and Legionella pneumophila. Atypical pneumonias are classically distinct from the common bacterial pneumonias not only because of limited sensitivity to antibiotics but also for the epidemiologic and clinical features. In this section we attempted to point out the above-cited features.*

Accettata per la pubblicazione il 1 settembre 2003.

Corrispondenza: Dott. Fabio Ricciardolo, U.O.C. di Pneumologia - IRCCS "Giannina Gaslini", Largo Gaslini 5, I 6147 Genova; e-mail: fabioricciardolo@ospedale-gaslini.ge.it

Introduzione

Le polmoniti acquisite in comunità (PAC) sono definite come polmoniti acquisite fuori dall'ambiente ospedaliero. *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, e *Chlamydia pneumoniae* sembrano essere i più frequenti patogeni responsabili delle PAC. Tradizionalmente le polmoniti da patogeni atipici includono *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*. Le polmoniti atipiche si possono distinguere dal punto di vista clinico dalle comuni infezioni da pneumococco, poiché non sempre si presentano con febbre alta, tosse produttiva, brividi ed altri classici sintomi o con un quadro di consolidamento lobare.

Recenti studi sulle PAC hanno dimostrato che quasi il 50% dei casi può essere dovuto a ≥ 1 patogeno atipico (1). Sebbene questi microrganismi possono essere definiti "atipici" essi vanno considerati fattori eziologici importanti e sembrano

avere un impatto significativo sul trattamento delle PAC in pazienti ospedalizzati e a domicilio. Recentemente uno studio epidemiologico finlandese eseguito su bambini con PAC ha evidenziato che la sierologia per infezioni batteriche o virali è stata trovata positiva nel 51% e nel 25% dei casi rispettivamente. Inoltre gli agenti eziologici riconosciuti erano i seguenti: *S. pneumoniae* (28%), *Mycoplasma pneumoniae* (22%), *Chlamydia species* (14%) di cui almeno due terzi (9%) appartenenti a *Chlamydia pneumoniae*.

Polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*

Epidemiologia

Il *Mycoplasma pneumoniae* rappresenta una delle cause più comuni di PAC e si è calcolato che sia responsabile del 15-20% delle infezioni polmonari nella popolazione in generale. La frequenza di

polmonite da *Mycoplasma* è maggiore nei soggetti d'età compresa tra 5 e 20 anni. Forme clinicamente evidenti non sono frequenti prima dei 4-5 anni di vita ed il picco d'incidenza, durante i periodi epidemici, si osserva tra i 10 ed i 15 anni, cioè nei soggetti in età scolare. La trasmissione dell'agente patogeno avviene per via aerea ed il periodo d'incubazione varia da 1 a 3 settimane. Si è evidenziato che il microrganismo sembra non essere particolarmente contagioso poiché la malattia si trasmette solitamente dopo contatto prolungato con malati all'interno di piccole comunità, come gli studenti dei collegi. Studi epidemiologici indicano che il *Mycoplasma pneumoniae* è spesso coinvolto come agente patogeno di raffreddori comuni e faringiti nei bambini. In particolare uno studio di sorveglianza di 5 anni ha indicato il *Mycoplasma pneumoniae* come il secondo patogeno più frequentemente isolato in tamponi faringei provenienti da soggetti con infezioni delle alte vie respiratorie rappresentando oltre il 25% delle manifestazioni cliniche dovute a questo patogeno (Figura 1) (2).

Agente patogeno

I micoplasmi sono i più piccoli microrganismi viventi allo stato libero che possono essere coltivati su terreni di coltura artificiali. Condividono con i batteri molte peculiarità, come la presenza di DNA e

RNA replicativo, sensibilità agli antibiotici e riproduzione mediante scissione binaria, ma le loro dimensioni ridottissime (circa $0,2 \times 0,8 \mu\text{m}$) e l'assenza di parete cellulare li distinguono molto dalla maggior parte dei batteri. Questi microrganismi sono pleomorfi, ed una volta infiltrati nei tessuti tendono a diventare filamentosi o a forma di bastoncello (3).

Patogenesi

La patogenesi dell'infezione da micoplasma è stata collegata a diversi meccanismi, che comprendono:

1. effetto citotossico diretto;
 2. danno dei tessuti a seguito della reazione immune dell'ospite;
 3. alterazioni infiammatorie e citotossiche a seguito del contatto dei macrofagi con il microrganismo.
- Nelle infezioni umane il microrganismo all'inizio si localizza lungo l'epitelio tracheobronchiale, dove si trova a stretto contatto con la superficie delle cellule ciliate, provocando alterazioni citopatologiche come dimostrato dall'esame al microscopio elettronico di tali cellule nelle colture d'organo di campioni tracheali infetti (4).

Diagnosi

Il "gold standard" per la diagnosi d'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* è ad oggi l'isolamento dell'agente patogeno da tamponi nasali e faringei o

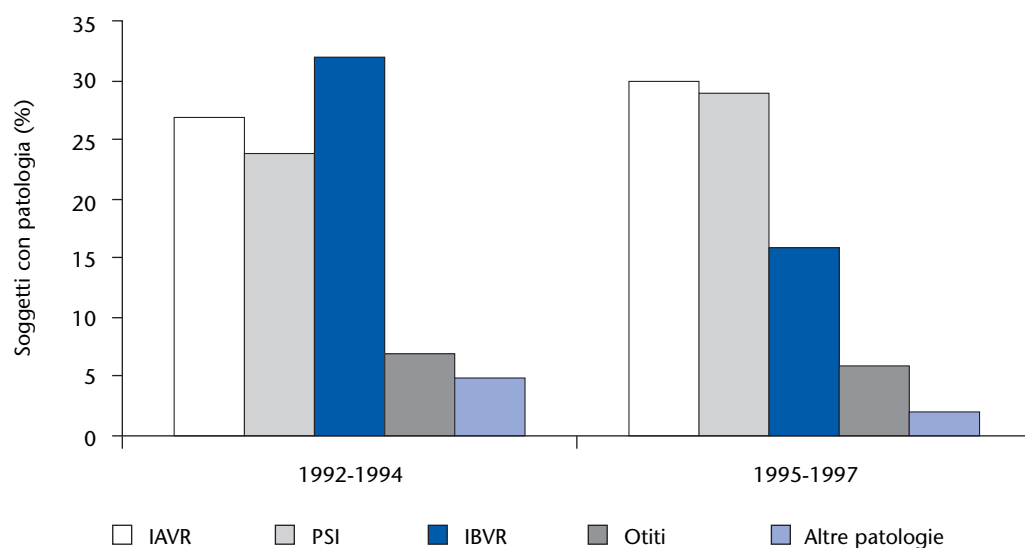


Figura 1 Distribuzione delle diverse patologie in soggetti con infezione da *Mycoplasma pneumoniae*. **IAVR**, infezioni delle alte vie respiratorie, **PSI**, patologie simil-influenza, **IBVR**, infezioni delle basse vie respiratorie.

da liquido pleurico proveniente da soggetti con polmonite. Poiché l'isolamento dell'agente patogeno richiede 10-14 giorni la determinazione d'anticorpi verso il *Mycoplasma* è il più frequente metodo per la diagnosi d'infezione. In particolare i test sierologici più frequentemente utilizzati sono la fissazione del complemento (FC) o l'enzyme immunoassay (EIA) (5). Poiché il test FC misura prevalentemente gli anticorpi specifici di classe IgM "precoci" (e solo in misura minore IgG), il suo valore diagnostico può essere limitato solo all'infezione primaria. Al contrario l'EIA determina la presenza sia di IgM che di IgG dirette contro il *Mycoplasma* e può inoltre rivelare eventuali reinfezioni; l'esame inoltre è più sensibile e specifico rispetto al precedente. In tutti i casi è importante tenere in considerazione la cinetica della risposta anticorpale. I livelli di IgM si innalzano circa 7 giorni dopo la comparsa dei sintomi, raggiungono un picco dopo 4-6 settimane e quindi cadono lentamente a livelli non dosabili 12-26 settimane dopo l'inizio di malattia; tuttavia IgM reattive verso micoplasma possono persistere da 2 a 12 mesi dopo l'infezione in particolar modo nel bambino (6). La mancanza di una risposta anticorpale verso *Mycoplasma* in assenza d'altri agenti patogeni è stata osservata in circa il 6% di bambini con diagnosi radiografica di polmonite e con colture positive o "Polymerase chain reaction" (PCR) positiva. Questi risultati indicano che un sottogruppo di soggetti infettati sembrano non montare una

risposta anticorpale specifica (probabilmente per cause genetiche) e ciò potrebbe contribuire alla persistenza del microrganismo. I metodi non colturali come la PCR sono stati proposti in alternativa all'isolamento dell'agente patogeno ma sono ancora poco impiegati nella valutazione clinica, infatti, non esistono ad oggi kit commerciali approvati dalla Food and Drug Administration (FDA). Recenti studi hanno dimostrato che diversi protocolli di PCR offrirebbero una maggiore sensibilità e specificità rispetto al sistema colturale (7).

Quadro clinico-radiologico

Dopo un periodo d'incubazione di 10-14 giorni, la polmonite da *Mycoplasma* esordisce con astenia, cefalea, artromialgie, seguite da febbre che si mantiene continua-remittente. Compare quindi tosse, tipicamente non produttiva, che in un terzo dei casi peraltro può dar luogo ad espettorazione purulenta. Nella metà circa dei casi si manifestano inoltre segni dell'interessamento delle alte vie aeree come rinorrea, faringodinia, otalgie (Tabella 1). In genere il quadro clinico tende a risolversi spontaneamente in circa 4 settimane; in altri casi invece evolve verso l'insufficienza respiratoria di gravità variabile. La complicanza pleuritica interessa il 20% dei casi circa ma si presenta con versamenti modesti, monolaterali transitori, essudatizi con sedimento costituito da cellule mononucleate e polimorfonucleati. Vengono segnalate frequentemente localizzazioni extrapolmonari cutanee,

Tabella 1 Criteri epidemiologici, clinici e radiologici per un orientamento eziologico.

	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
Età (anni)	>5	7-18	>4 mesi
Esordio ed evoluzione	lento	subdolo-subacuto	subdolo-acuto
Compromissione generale	scarso	modesto	rilevante
Interessamento pleurico	rarissimo	rarissimo	frequente con versamento
Segni clinici peculiari	cefalea, tosse secca predominante, no dispnea	tosse secca, tachipnea, faringodinia, febbre, raucedine	addominalgie, diarrea, vomito, tosse secca, dispnea, encefalopatia
Radiologia	infiltrato disomogeneo ilifugo ai lobi inferiori	singolo infiltrato	addensamento lobare o parailare anche bilaterale, adenopatia ilare

neurologiche, gastroenteriche e cardiache. Inoltre tra le più frequenti complicanze d'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* ricordiamo la comparsa di emoaagglutinine a frigore (IgM rivolte verso l'antigene I di superficie delle emazia umane), responsabili di crisi emolitiche (anche mortali) in pazienti esposti a basse temperature.

L'esame obiettivo del torace caratteristicamente non dimostra reperti molto evidenti, o addirittura è normale.

L'esame radiologico del torace dimostra invece un evidente interessamento polmonare (dissociazione clinico-radiologica) di tipo interstiziale, in genere monolaterale o bilateralmente ai lobi inferiori (Tabella 1).

Recentemente è stato inoltre osservato lo sviluppo di sintomi simil-asma nei soggetti con infezione accertata a *Mycoplasma pneumoniae*. Tale microrganismo sembra indurre un processo immunopatologico in sede broncopolmonare caratterizzato da danno epiteliale, disfunzione ciliare, produzione di IgE specifiche e secrezione di citochine proinfiammatorie (8). In particolare studi *in vitro* hanno dimostrato che quando linee cellulari epiteliali umane vengono infettate da *Mycoplasma pneumoniae* rilasciano diverse citochine tipiche della flogosi asmatica (9). Inoltre in un modello murino l'infezione respiratoria da *Mycoplasma pneumoniae* sembra associata ad iperreattività bronchiale e a soppressione d'interferon- γ (10). In un secondo modello murino si è osservato che diverse citochine e chemochine nel tratto respiratorio vengono rilasciate in risposta ad infezione di *Mycoplasma*

pneumoniae come TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, MIP-1 α e MCP-1 (11).

Terapia

Il micoplasma è insensibile ai beta-lattamici, pertanto l'antibioticoterapia si avvale principalmente dei macrolidi, delle tetracicline e dei chinolonici (Tabella 2) (12). Tra i macrolidi, i più attivi risultano l'eritromicina, la claritromicina e l'azitromicina. L'eritromicina è l'antibiotico di scelta nelle forme documentate da *Mycoplasma pneumoniae*, la claritromicina ed azitromicina vengono frequentemente impiegate come farmaci nei casi sospetti di tale polmonite, per la maggiore attività contro altri batteri potenzialmente in causa, come l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pneumoniae* (13). Studi *in vitro* hanno inoltre evidenziato un'elevatissima attività verso il *Mycoplasma pneumoniae* da parte dell'azitromicina che risulta essere superiore a quella dell'eritromicina e della claritromicina (13). Un recente studio clinico ha dimostrato che l'azitromicina risulta essere efficace in misura superiore rispetto all'eritromicina nel trattamento delle polmoniti atipiche in età pediatrica (14).

L'antibioticoterapia deve essere protratta per almeno 2 o 3 settimane in quanto, anche successivamente ad una rapida risposta clinica al trattamento, si osserva persistenza di micoplasma nell'espettorato per almeno 10 giorni, probabilmente per la capacità di sopravvivenza intracellulare di questo patogeno.

Se ricompaiono i sintomi oltre ad una terapia sintomatica, è utile riprendere il trattamento poiché

Tabella 2 Attività *in vitro* verso il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae* di alcuni antibiotici.

Antibiotico	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> MCI ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> MCI ($\mu\text{g/mL}$)
Eritromicina	0,011	0,19 - 0,5
Claritromicina	0,008 - 0,5	0,11 - 0,25
Azitromicina	0,00024 - <0,01	0,25 - 0,33
Tetracycline	0,25	0,06 - 0,125
Doxiciclina	0,25	0,06 - 0,25
Ciprofloxacina	2,0	1,0
Ofloxacina	2,0	1,0
Levofloxacina	0,5	0,5
MCI: minima concentrazione inibente.		

questi antibiotici sono in grado di migliorare il decorso della malattia anche se non sempre avviene l'eradicazione del micoplasma dal tratto respiratorio.

Polmonite da *Chlamydia pneumoniae*

Epidemiologia

Anche la *Chlamydia pneumoniae* come il *Mycoplasma*, rappresenta una causa frequente di CAP, essendo responsabile del 5-10% dei casi. La trasmissione dell'agente patogeno avviene per via aerea ed il periodo d'incubazione varia da 2 a 4 settimane. Studi siero-epidemiologici hanno rilevato la presenza di anticorpi contro il microrganismo in un cospicuo numero di soggetti in vari paesi (15). La prevalenza degli anticorpi è relativamente bassa nei bambini ma aumenta progressivamente con l'età fino a raggiungere un livello di circa il 50%. Vi sono anche prove di un'aumentata prevalenza di anticorpi e forse di un maggior rischio di polmonite in pazienti con AIDS (16). Anche i pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (17) o con Fibrosi Cistica (18) sembrano più a rischio d'infezione; è stato dimostrato che nei pazienti del primo gruppo l'infezione può essere cronica (19).

Agente patogeno e patogenesi

La *Chlamydia pneumoniae*, isolata nel 1986 da Grayston et al. (20) e da Thom et al. (21), è un parassita intracellulare il cui ciclo vitale consiste in una forma riproduttiva ed in una morfologicamente distinta infettante. Il microrganismo esiste in forma extracellulare come corpo elementare di 0,2-0,3 μm di diametro (22). Questo attacca le cellule sensibili e penetra al loro interno, dove si trasforma in corpo reticolare di dimensioni maggiori (0,5-1,0 μm di diametro), che va incontro a divisioni formando colonie intracellulari. Il processo ha luogo all'interno del fagosoma dell'ospite, che rimane intatto via via che le colonie si sviluppano. I corpi reticolari in sé non sono infettivi ed alla fine si trasformano in una moltitudine di corpi elementari; a questo punto la membrana del fagosoma si rompe, la cellula muore e i corpi elementari entrano in circolazione. Si ritiene che il rilascio degli enzimi fagolisosomiali sia responsabile della lisi cellulare che avviene al momento della distruzione della membrana; non è noto se ciò sia causa

della morte della cellula o soltanto una sua conseguenza (22).

Recentemente è stato dimostrato che nell'infezione cronica da *Chlamydia pneumoniae* la risposta immunitaria verso tale patogeno può interferire con la flogosi allergica dei soggetti asmatici in congiunzione con un incremento nella frequenza dei sintomi respiratori (23).

Diagnosi

Le colture di campioni provenienti da tamponi nasali o faringei sono essenziali per documentare la vitalità degli organismi, consentire l'isolamento dell'agente patogeno, la caratterizzazione biologica e la suscettibilità anti-microbica agli antibiotici. Tuttavia l'identificazione della *Chlamydia pneumoniae* richiede tecniche specializzate, campioni adeguatamente processati e molti giorni per consentire la crescita del germe. I test sierologici sono ampiamente utilizzati per la diagnosi d'infezioni da *Chlamydia pneumoniae*. In particolare, il test in microimmunofluorescenza per il fattore inibitore dei macrofagi (FIM), che misura i livelli sia di IgG che di IgM, viene scelto quale metodo sierologico per la diagnosi d'infezione da *Chlamydia pneumoniae* e consente l'identificazione della *Chlamydia pneumoniae* come specie distinta (24). Tale test inoltre è l'unico disponibile per la ricerca di anticorpi specie-specifici e può misurare simultaneamente i livelli di anticorpi specie-specifici di tutte le specie di *Chlamydia*. Tuttavia, la metodica FIM è tecnicamente complessa, la sua interpretazione è soggettiva, e sia i reagenti che i criteri di valutazione non sono stati ad oggi validati (24).

La cinetica della risposta anticorpale è rilevante anche nel caso d'infezione da *Chlamydia pneumoniae*. Nelle infezioni primarie gli anticorpi di classe IgM possono formarsi fino a 6 settimane dall'infezione, gli anticorpi di classe IgG invece fino a 8 settimane (25). L'assenza di una risposta anticorpale dopo molte settimane dall'infezione pertanto non esclude la diagnosi di infezione acuta da *Chlamydia pneumoniae*. Durante la reinfezione i livelli di anticorpi di classe IgG aumentano rapidamente (entro 1-2 settimane), mentre i livelli di IgM possono rimanere invariati (25). Una delle difficoltà della valutazione sierologica mediante test FIM è l'assenza di anticorpi FIM in soggetti con infezione confermata da test colturali. Tale fenomeno è raro negli adulti, ma è stato osservato in circa il 50% dei bambini di età inferiore ai 10 anni (26).

Negli ultimi 5 anni diversi sistemi EIA per la determinazione di anticorpi specifici per *Chlamydia pneumoniae* si sono dimostrati promettenti per la loro accessibilità tecnica, oggettività e standardizzazione (24). Tuttavia ulteriori test e valutazioni comparative saranno necessarie affinché la metodica EIA venga largamente raccomandata.

Una metodica di grande potenzialità per la diagnosi rapida d'infezione di *Chlamydia pneumoniae* è rappresentata da tecniche basate sull'amplificazione dell'acido nucleico come la PCR. Tali test sono attualmente in uso in laboratorio di riferimento ma non sono ancora accessibili e non esistono kit disponibili dalla FDA. Uno dei vantaggi della PCR sul sistema colturale è che possono essere più sensibili del 25% in quanto consentono l'identificazione del patogeno in campioni che non sono stati ben processati o conservati (25).

Quadro clinico-radiologico

La sintomatologia è variabile, con esordio subdolo dapprima con faringodinia, tosse secca, raucedine e successivamente febbre; in genere il quadro clinico tende ad essere lieve, autolimitante in circa 4 settimane e senza conseguenze (Tabella 1).

Tuttavia non sempre il decorso clinico è benigno, infatti sono state descritte complicanze polmonari come versamenti pleurici, pneumatocele, ascessi polmonari, pneumotorace, bronchiectasie, fibrosi interstiziali e Sindrome da Distress Respiratorio dell'adulto (ARDS) e complicanze extra-polmonari come la vasculite sistemica.

L'esame obiettivo caratteristicamente non dimostra reperti molto evidenti, o addirittura può risultare normale.

I reperti radiografici, descritti in una casistica di 55 pazienti adulti ospedalizzati per polmonite contratta in comunità, comprendevano consolidamento degli spazi aerei in 11 pazienti, opacità interstiziali in 2, opacità combinate degli spazi aerei e dell'interstizio in 3. Mentre solo 1 paziente aveva una radiografia toracica normale. Il consolidamento era monolaterale in 12, lobare in 9 e multifocale in 3 (27).

Terapia

Le *Chlamydia pneumoniae* in quanto patogeni intracellulari, sono insensibili ai beta-lattamici, per tale ragione sono da prediligere antibiotici che interferiscono su la sintesi proteica o di DNA come macrolidi, tetracicline e chinolonici (Tabella 2).

Nei bambini solamente i macrolidi (eritromicina, claritromicina ed azitromicina) possono essere impiegati indipendentemente dall'età a causa dei possibili effetti collaterali delle tetracicline e dei chinoloni nei soggetti più piccoli (28). Uno studio recente condotto da Emre et al. ha dimostrato che il 75% dei bambini con respiro sibilante e con infezione da *Chlamydia pneumoniae* ottenevano un miglioramento clinico dopo trattamento con eritromicina (14 giorni) o claritromicina (10 giorni). Gli autori hanno notato che la risposta era correlata alla gravità di asma: più lieve era la malattia e migliori erano i risultati (29). Simile attività è stata osservata anche per l'azitromicina che viene particolarmente impiegata nel trattamento dei pazienti non tolleranti l'eritromicina (30).

Polmonite da *Legionella pneumophila*

Epidemiologia

L'identificazione della legionella come agente eziologico dell'epidemia di infezioni delle vie respiratorie verificatasi nel 1976 a Filadelfia durante il Convegno Nazionale della Legione Americana (31) rappresenta il primo dei numerosi isolamenti di tale agente patogeno durante i successivi 20 anni. La specie responsabile del primo episodio di malattia dei legionari è stata definita *Legionella pneumophila* di siero gruppo 1. Attraverso studi retrospettivi su campioni di siero congelati, i CDC di Atlanta hanno accertato che tale microrganismo si è reso responsabile di diverse "epidemie" minori in passato, inclusa quella del 1957 associata ad uno stabilimento di produzione di carne in scatola (32). Dopo la descrizione di malattia dei legionari di Filadelfia, diverse epidemie e casi sporadici sono stati identificati in tutto il mondo (33).

Studi prospettici su pazienti ricoverati in ospedale con polmonite dimostrano un'incidenza variabile dal 2% al 25% che rende il microrganismo uno dei più diffusi in quest'ambito (34, 35). Tra i pazienti con una forma nosocomiale di polmonite, l'incidenza di legionella riportata varia tra 1% e 40% (36). Tale variazione dipende, infatti, dalle tecniche adottate nella diagnosi dell'infezione e dalla presenza o assenza di una fonte ambientale d'infezione (37). Malgrado l'alta frequenza d'infezioni nosocomiali da legionella descritta in alcuni studi, il microrganismo sembra essere una causa poco comune di polmonite in pazienti sottoposti a ventilazione assistita (38).

La malattia dei legionari mostra una maggiore incidenza negli uomini anziani, con un rapporto maschi : femmine di 2-3 : 1 (39). La maggior parte dei casi si manifesta in soggetti con una malattia preesistente. I tumori maligni (soprattutto trico-leucemia), insufficienza renale e trapianti sono le condizioni concomitanti associate più frequentemente alle infezioni nosocomiali; BPCO e neoplasie maligne sono spesso presenti in pazienti infettati in comunità (39). Un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dalla terapia corticosteroidica, e molti pazienti sono immunosoppressi, spesso in conseguenza della terapia di prevenzione del rigetto dopo trapianto di rene, di cuore e di cuore-polmone.

Microrganismi virulenti possono essere responsabili dell'infezione di individui sani; per esempio, il rischio d'infezione durante un'epidemia nosocomiale per il personale ospedaliero è valutato intorno al 2% (36).

Agente patogeno e patogenesi

La *Legionella pneumophila* è un batterio Gram-negativo, aerobio obbligato, sottile, pleomorfo, mobile per la presenza di uno o più flagelli polari o laterali. Le dimensioni sono di 0,5 µm in larghezza e 2 µm in lunghezza. L'habitat naturale della legionella è rappresentato da biofilm o diversi protozoi nell'acqua per cui si è ipotizzato che l'infezione umana sia essenzialmente un errore nella strategia di sopravvivenza del microrganismo come accade per alcune infestazioni parassitarie (40).

L'infezione principalmente avviene per inalazione diretta, mentre il meccanismo dell'aspirazione appare meno probabile e la fonte d'infezione più diffusa appare la contaminazione dell'acqua potabile (vasche, docce, valvole miscelatrici e rubinetti in genere (41)) e delle torri di raffreddamento degli ospedali, alberghi, uffici e centri commerciali (32). Ad oggi non esistono prove certe di un contagio interumano. L'infiammazione provocata da legionella a livello del tratto respiratorio inferiore si manifesta a 2-8 giorni dall'inalazione dei germi.

Una volta che i microrganismi hanno raggiunto la sede polmonare, entrano nel citoplasma di diverse cellule soprattutto dei macrofagi alveolari, attraverso i fagosomi. Tale penetrazione può essere parzialmente mediata dal complemento o dai recettori immunoglobulinici della superficie dei macrofagi (42); l'osservazione che anche le cellule

epiteliali alveolari sono invase e che i ceppi virulenti del microrganismo sono da 100 a 1000 volte più invasivi di quelli avirulenti suggerisce, comunque, che l'invasione cellulare diretta dei batteri sia importante (40). Ci sono prove che tale effetto possa essere mediato da una proteina batterica dello shock termico, nota come Hsp60. All'interno della cellula sembra che il patogeno sia in grado di prevenire la fusione dei fagosomi con i lisosomi impedendo così ai macrofagi di ucciderlo ed anche quest'effetto sembra sia mediato dall'Hsp60 (43). Poi i fagosomi si associano intimamente al reticolo endoplasmatico della cellula, dopodiché i batteri cominciano a replicarsi. Una volta che i fagosomi sono carichi di batteri (dopo 10-12 ore di replicazione) i microrganismi subiscono una serie di modificazioni morfologiche e probabilmente funzionali (40). Queste forme mature sono da 10 a 100 volte più infettive da quelle ottenute in colture su agar (40) e, dopo la morte della cellula è tale proprietà che permette l'invasione di altre cellule e che perpetua l'infezione. Una volta verificatesi l'invasione di nuove cellule, i batteri acquistano una forma vegetativa e vanno incontro ad un'ulteriore replicazione cellulare.

Diagnosi

Il 25%-75% dei pazienti infetti da *Legionella pneumophila* non producono espettorato per cui l'isolamento del patogeno mediante coltura dell'escreato non è spesso effettuabile (44). Inoltre la legionella ha una crescita piuttosto lenta al di fuori del suo ospite (macrofagi e protozoi). Pertanto l'allestimento di colture richiede l'utilizzo di terreni altamente selettivi con supplementi particolari (45) e inibitori della crescita d'altri organismi (45). In particolare, confrontando tale metodica con analisi sierologiche, si è notato che la sensibilità delle colture d'escreato in pazienti con CAP è inferiore al 10% anche se vengono utilizzati terreni selettivi (46). La ridotta sensibilità ed il tempo richiesto per ottenere dei risultati positivi, fanno sì che tale metodica sia poco utilizzata nella pratica clinica ed in particolare nel monitoraggio della terapia antibiotica.

L'immunofluorescenza diretta su espettorato è la metodica più richiesta per l'accertamento dell'infezione da legionella (47). Poiché si basa su anticorpi sierogruppo-specifici, la sensibilità di tale metodica dipende dalle proporzioni delle infezioni causate dalle specie di legionella e dai sierogruppi ricercati.

Le valutazioni sulla sensibilità di tale test sono strettamente dipendenti dalla metodica utilizzata per il confronto. Non sorprende, infatti, se la sensibilità è piuttosto elevata (33-68%) quando la metodica di riferimento è la coltura dell'escreato (49). Nelle infezioni da legionella confermate da determinazioni sierologiche o dall'antigenemia nelle urine, se l'immunofluorescenza diretta è positiva, le colture rimangono negative nel 33-68% dei casi (50). La specificità dell'immunofluorescenza diretta raggiunge il 100% se vengono effettuate le colture, l'antigenemia nelle urine e gli esami sierologici. Tale metodica, per l'elevata specificità dimostrata, viene ampiamente utilizzata per l'accertamento all'esordio di polmonite. Sebbene si ottengano risultati in tempo utile da condizionare le decisioni cliniche, la sensibilità non supera il 50% nei pazienti che producono una sufficiente quantità di escreato da poter essere esaminato.

È da notare che circa l'80% dei pazienti con infezione da *Legionella pneumophila* sierogrupo tipo I liberano l'antigene della legionella nelle urine in alcune fasi della malattia (51). La ricerca di tale antigene nelle urine avviene mediante metodiche radioimmunologiche (RIA) o immunoenzimatiche (ELISA) che presentano sensibilità e specificità simili (52). Sebbene sia stata dimostrata una cross-reattività con i sierogruppi 4, 10 e 5, solo la *Legionella pneumophila* di sierogrupo I viene realmente determinata.

Dal confronto con colture positive per *Legionella pneumophila* di sierogrupo I, la sensibilità di tale metodica è piuttosto alta, dall'83% al 93% (53), mentre quando vengono utilizzati altri metodi come test di riferimento, la sua sensibilità è più bassa, tra il 53% e 70% (54).

L'utilità dell'antigenemia urinaria per la diagnosi d'infezione da legionella diminuisce, al diminuire della prevalenza del sierogrupo I. In generale la sensibilità di tale metodica è troppo bassa affinché i clinici possano escludere la legionella come causa di polmonite.

L'infezione da legionella viene spesso diagnosticata mediante test sierologici. La fluorescenza indiretta è il metodo comunemente utilizzato, e consente la determinazione delle differenti classi di Immunoglobuline (IgG, IgM ed IgA) (55). Di simile efficacia sono anche i test immunoenzimatici (ELISA) la contro-immunoelettroforesi, e le metodiche di microagglutinazione (56). Studi sierologici sulla *Legionella pneumophila* hanno dimostrato una sensibilità del 75-80% se la metodica di riferimento è la coltura o altri test positivi (57). Nonostante ci sia una coltura positiva per infezione da *Legionella pneumophila*, è necessario che il titolo anticorpale sia quattro volte superiore a 1:128 per avere sieroconversione. Il tempo necessario per tale sieroconversione è variabile e può comprendere più settimane (Figura 2) (58).

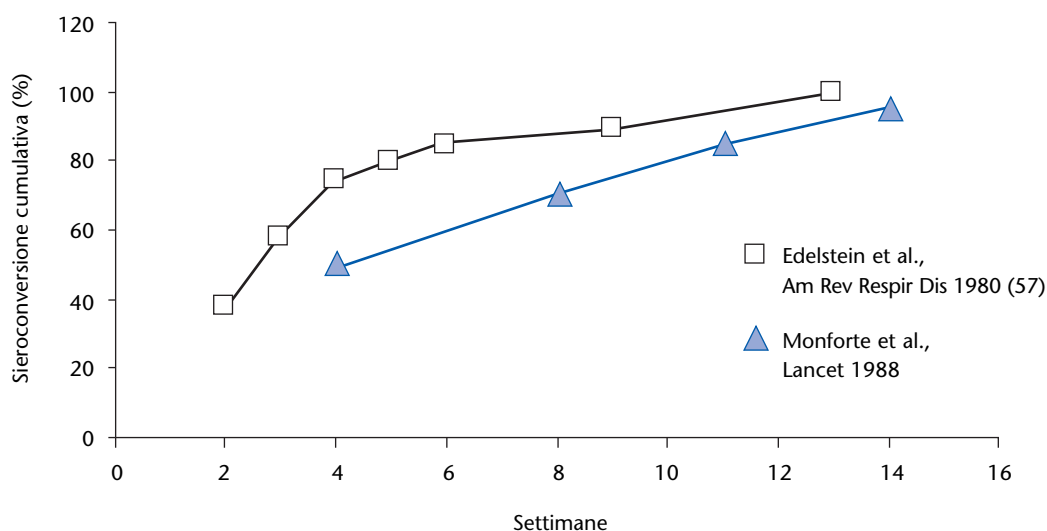


Figura 2 Tempo necessario per la sieroconversione dopo infezione da *Legionella pneumophila* di sierogrupo 1.

L'elevata prevalenza di anticorpi verso la *Legionella pneumophila* nella popolazione generale limita l'utilizzo di identificare il titolo anticorpale caratteristico per la fase acuta. In particolare un titolo $>1:256$ verso la *Legionella pneumophila* sierogruppo 1 non è discriminante per infezione (54). Sebbene le IgM possano comparire più precocemente rispetto alle IgG in corso d'infezione da legionella (59), meno del 50% dei pazienti, hanno titoli anticorpali significativi a partire da una settimana (59). La specificità dei test sierologici per la legionella è oggetto di discussione. Sono stati riportati risultati falsi-positivi in seguito a infezione dovute a differenti batteri (60). La distinzione dei risultati sierologici falsamente positivi dalle coinfezioni è difficile, data la ridotta sensibilità degli altri mezzi diagnostici per la conferma di Legionellosi. Nonostante tali limitazioni, le determinazioni sierologiche rimangono le più utilizzate per gli studi epidemiologici.

L'amplificazione del DNA mediante polymerase chain reaction (PCR) è un metodo altamente sensibile, capace di amplificare DNA equivalente ad un organismo di legionella (61). Tale metodica è inoltre in grado di riconoscere tutte le diverse specie di legionella ed i diversi sierogruppi con un singolo test. Sebbene non sia tanto rapida quanto l'immunofluorescenza diretta, i risultati possono essere ottenuti nell'ambito di alcune ore, abbastanza velocemente da condizionare un'eventuale terapia empirica. Sebbene i test basati su tale metodica non siano ancora disponibili commercialmente, questi vengono ampiamente utilizzati negli studi ambientali per la determinazione della legionella in campioni clinici.

La sensibilità di tale test varia in relazione al campione utilizzato per la ricerca del patogeno dal 78%, se la ricerca dell'antigene è effettuata su campione di urine (61), al 90% se tale indagine viene effettuata su secrezioni dell'apparato respiratorio (62).

L'amplificazione del DNA mediante PCR rappresenta una metodica molto promettente per la diagnosi d'infezione dovuta alla legionella, in particolare la sua applicazione a campioni di siero, urine, o leucociti supera il problema dei pazienti non espettoranti.

Caratteristiche anatomo-patologiche

Microscopicamente la manifestazione tipica è una broncopolmonite che, come reperto autoptico, appare solitamente estesa e confluyente. A volte il

quadro appare simile a quello della polmonite acuta. In alcuni studi si è osservata la formazione di ascessi macroscopici nel 25% dei casi (63). Microscopicamente gli spazi aerei alveolari sono più o meno uniformemente occupati da un insieme di leucociti polimorfonucleati, eritrociti, macrofagi, fibrina e detriti necrotici; tipicamente pronunciata è la leucocitoclasia. I setti alveolari sono spesso riconoscibili nei pressi dell'essudato, ma in corrispondenza di alcuni focolai appaiono essi stessi necrotici. Possono manifestarsi vasculiti o trombosi dei piccoli vasi venosi. In alcuni casi si osserva anche un danno alveolare diffuso; ma tuttavia in molti di essi vi sono complicanze quali shock o ossigenoterapia che possono giustificare tale reazione istologica. Una polmonite organizzata o una fibrosi interstiziale sono state osservate in pazienti con un'infezione protratta o clinicamente risolta (64, 65).

Quadro clinico e radiologico

In caso di polmonite da legionella si è stimato che il periodo d'incubazione varia da 2 a 10 giorni (66), ma solo occasionalmente è stato descritto un intervallo di 2 settimane tra l'esposizione e la diagnosi (67). Molti pazienti tra quelli affetti da una forma acquisita in comunità sono asintomatici essendo l'infezione documentata attraverso titoli anticorpali elevati in assenza di una storia di polmonite (68). La gravità della malattia varia da un modesto disturbo respiratorio ad un'infezione fulminante (69). I comuni sintomi d'esordio sono la febbre (talvolta alta ed incoercibile) (70), malessere, mialgie, brividi, stato confusionale, cefalea e diarrea (*Tabella 1*). I più comuni sintomi respiratori sono tosse non produttiva senza precedenti sintomi delle alte vie respiratorie e, quando la malattia evolve, dispnea (70). Con il tempo la tosse può divenire produttiva ed associarsi emottisi. Il dolore pleurico si sviluppa in circa 1/3 dei pazienti (70); comunque, l'empima primitivo è raro (71). In alcuni casi l'infezione può essere complicata da Sindrome da Distress Respiratorio dell'adulto.

La polmonite da legionella mostra una maggiore tendenza all'epatizzazione rispetto alle altre forme batteriche (72), e nei pazienti può residuare una riduzione della riserva respiratoria e della capacità di diffusione. I sintomi riferiti a complicanze di altri distretti, in particolare del tratto gastrointestinale, dei reni e del sistema nervoso centrale sono più frequenti nelle polmoniti da legionella che in quelle da altri microbi.

L'iponatriemia, un'elevata concentrazione di creatinfosfochinasi (conseguenza della rabdomiolisi), la refrattarietà alla terapia con un antibiotico beta-lattamico, la presenza di diarrea e cefalea sono manifestazioni che dovrebbero suggerire la diagnosi (69).

Il caratteristico quadro radiografico mostra un consolidamento degli spazi aerei polmonari non-segmentario che inizialmente appare periferico e sublobare, simile a quello osservato nella polmonite acuta da *Streptococcus pneumoniae*. In molti casi il quadro di consolidamento si allarga a tutto o buona parte del lobo, o si espande fino ad interessare lobi contigui omolaterali (73). La progressione di polmonite è solitamente rapida, con involuzione di gran parte di un lobo entro 3 o 4 giorni, spesso nonostante un'appropriata terapia antibiotica, un comportamento raramente osservato in corso di polmonite acuta da *Streptococcus pneumoniae* (73). In soggetti immunocompetenti le formazioni ascessuali con successive cavitazioni appaiono sorprendentemente infrequenti (74). Al contrario nei soggetti immunocompromessi le formazioni cavarie sono più frequenti (75). Manifestazioni rare sono l'ingrandimento dei linfonodi ilari, l'espansione lobare e l'idropneumotorace (76). La risoluzione del quadro radiografico tende a ritardare rispetto al miglioramento delle condizioni cliniche.

Terapia

Molti antibiotici che presentano un'alta attività nei confronti della legionella *in vitro*, incluso imipenem, amoxicillina e acido clavulanico, non sono utilizzati *in vivo* per la loro incapacità di raggiungere il bersaglio intracellulare.

Il miglior regime di trattamento è rappresentato dalla somministrazione per 3 settimane di macrolide in associazione con rifampicina. In particolare un recente studio ha dimostrato che il trattamento basato solo su rifampicina può indurre la formazione di ceppi resistenti alla terapia (77). Un trattamento alternativo può essere rappresentato dall'associazione di fluorochinoloni di II generazione con tetracicline.

Conclusioni

La diagnosi eziologica delle polmoniti atipiche è solitamente basata su dati epidemiologici, sulla sintomatologia clinica e sui reperti di laboratorio. In particolare, la dettagliata storia anamnestica del paziente ed il sospetto da parte del medico su alcuni fattori eziologici possono contribuire ad una corretta diagnosi.

Tuttavia i tentativi di determinare accuratamente il ruolo degli agenti patogeni atipici nelle infezioni respiratorie sono altamente condizionate dalla mancanza di test diagnostici specifici, rapidi e standardizzati. I test sierologici, sebbene abbiano contribuito a diagnosi retrospettive, non si sono, infatti, dimostrati efficaci per la diagnosi clinica in corso di malattia. L'assenza di una metodica di riferimento per la diagnosi non solo ostacola l'interpretazione dei risultati ottenuti con i test attualmente disponibili ma evidenzia anche la necessità di poter disporre di nuove metodiche rapide e sensibili come le tecniche di amplificazione del DNA degli agenti patogeni atipici. Anche la terapia specifica per il trattamento delle polmoniti atipiche non può essere guidata dai test diagnostici attualmente a disposizione, per cui i clinici devono trattare tali infezioni in maniera empirica. Inoltre si segnala anche una carenza di studi randomizzati e controllati sull'efficacia dei differenti antibiotici contro gli agenti patogeni atipici e la durata ottimale di terapia nelle polmoniti atipiche. Ad oggi è sconosciuto se la colonizzazione delle alte vie respiratorie possa rappresentare un fattore di rischio per le infezioni delle basse vie respiratorie e se l'eradicazione degli agenti patogeni atipici dalle alte vie respiratorie possa essere associata anche alla scomparsa di tali agenti dalle vie respiratorie inferiori.

Alcune epidemie di polmonite atipica causate da legionella hanno avuto importanti implicazioni sulla salute pubblica, e pertanto si impone un approccio diagnostico e terapeutico più aggressivo. In attesa dei nuovi test diagnostici i clinici devono continuare a trattare empiricamente e quanto più precocemente tale patologia infettiva al fine di ottenere un rapido miglioramento clinico pur in assenza di criteri diagnostici sensibili.

Bibliografia

1. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 2): S35-S39.
2. Layani-Milon MP, Gras I, Valette M, et al. Incidence of upper respiratory tract *Mycoplasma pneumoniae* infections among outpatients in Rhone-Alpes, France, during five successive winter periods. *J Clin Microbiol* 1999; 36: 1721-1726.
3. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 181-186.
4. Murphy GF, Brody AR, Craighead JE. Exfoliation of respiratory epithelium in hamster tracheal organ cultures infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Virchows Arch* 1980; 389: 93-102.
5. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3155-3159.
6. File TM, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in respiratory infections. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 569-592.
7. Honda J, Takafumi Y, Kusaba M, et al. Clinical use of capillary PCR to diagnose *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1382-1384.
8. Koh YY, Park Y, Lee HJ, et al. Levels of interleukin-2, interferon- γ and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid in patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin and production. *Pediatrics* 2001; 107: E39.
9. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-344.
10. Martin RJ, Chu HW, Honour JM, et al. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 577-582.
11. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, et al. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia model: a microbiologic, histologic, immunologic, and respiratory plethysmographic profile. *Infect Immun* 2001; 69: 3869-3876.
12. Taylor-Robinson D, Bebear C. Antibiotic susceptibility of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 622-630.
13. Blondeau JM, DeCARolis E, Metzler KL, et al. The macrolides. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 189-215.
14. Kogan R, Martinez MA, Rubilar L, et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 91-98.
15. Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Beer S, et al. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients with acute respiratory infections in Israel. *J Clin Pathol* 1994; 47: 232-235.
16. Blasi F, Boschini A, Cosentini R, et al. Outbreak of *Chlamydia pneumoniae* infection in former injection-drug users. *Chest* 1994; 105: 812-815.
17. Von Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 155-164.
18. Emre U, Bernius M, Roblin PM, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patient with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 819-823.
19. Von Hertzen L, Leinonen M, Surcel HM, et al. Measurement of sputum antibodies in the diagnosis of acute and chronic respiratory infections associated with *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: 454-457.
20. Grayston JT, Kuo CC, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986; 315 (3): 161-168.
21. Thom DH, Grayston JT, Wang SP, et al. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR *Mycoplasma pneumoniae*, and viral infections in acute respiratory disease in a university student health clinic population. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 248-256.
22. Ward ME. *Chlamydial* classification, development and structure. *Br Med Bull* 1983; 39: 109-115.
23. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbation in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349.
24. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. *C pneumoniae* Workshop Participants. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assay: recommendation from the Centers for disease Control and prevention (USA) and the Laboratory Centre for disease control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001; 33: 492-503.

25. Blasi F, Cosentini R, Tarsia P. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 161-164.
26. Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Antibody response to *Chlamydia pneumoniae* infection in children with respiratory illness. *J Infect Dis* 1998; 177: 720-724.
27. McConnell CT Jr, Plouffe JF, File TM, et al. Radiographic appearance of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR strain) respiratory infections. CBPIS Study Group. Community-based pneumonia incident study. *Radiology* 1994; 192 (3): 819-824.
28. Hammerschlag MR. Atypical pneumonias in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 1-39.
29. Emre U, Roblin PM, Gelling M, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 727-732.
30. Dunn CJ, Barradell LB. Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs* 1996; 51: 483-505.
31. McDade JE, Sheppard CC, Fraser DW, et al. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in another respiratory disease. *N Engl J Med* 1977; 297: 1197-1203.
32. Fraiser DW. Legionnaires' disease: Four summers' harvest. *Am J Med* 1980; 68: 1-4.
33. Meenhorst PL, van der Meer JWM, Borst J. Sporadic cases of legionnaires' disease in the Netherlands. *Ann Int Med* 1979; 90: 529-532.
34. Bozzoni M, Radice L, Frosi A, et al. Prevalence of pneumonia due to *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in a population admitted to a department of internal medicine. *Respiration* 1995; 62: 331-335.
35. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, et al. *Legionella* species community-acquired pneumonia a review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243-1249.
36. Roig J, Domínguez C, Morera J. Legionnaires' disease. *Chest* 1994; 105: 1817-1825.
37. This official statement of the American Thoracic society was adopted by the ATS board of directors, November 1995. Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711-1718.
38. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients. *Epidemiology and prevention in 1996. Semin Respir Infect* 1996; 11: 32-53.
39. Helms CM, Viner JP, Weisenburger DD, et al. Sporadic legionnaires' disease. Clinical observation on 87 nosocomial and community-acquired cases. *Am J Med Sci* 1984; 288: 2-12.
40. Hoffman PS. Invasion of eukariotic cells by *Legionella pneumophila*: a common strategy for all host? *Can J Infect Dis* 1997; 8: 139-143.
41. Sout J, Yu VL, Vickers RM, et al. Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent. *Lancet* 1982; 1: 471-472.
42. Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of *Legionella pneumophila* is mediated by human monocyte complement receptors. *J Exp Med* 1987; 166: 1377-1389.
43. Horwitz MA. Characterization of a virulent mutant *Legionella pneumophila* that survive but do not multiply within human monocytes. *J Exp Med* 1987; 166: 1310-1328.
44. Leberman D, Porath A, Schlaeffer F, Boldur I. *Legionella* species community-acquired pneumonia. *Chest* 1996; 109: 1243-1249.
45. Benson RF, Fields BS. Classification of the genus *Legionella*. *Semin Resp Infect* 1998; 13: 90-99.
46. Lin A, Stout JE, Rihs JD, et al. Improved *Legionella* selective media by the addition of fluconazole: result of in vitro testing and clinical evaluation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 173-175.
47. Sopena N, Sabrià-Leal M, Pedro Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113: 1195-1200.
48. Saravolatz LD, Russel G, Cvitkovich D. Direct immunofluorescence in the diagnosis of Legionnaires' disease. *Chest* 1981; 79: 566-570.
49. Rihs JD, Yu VL, Zuravleff JJ, et al. Isolation of *Legionella pneumophila* from blood with the BAC-TEC system: a prospective study yielding positive result. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 422-424.
50. Ruf B, Schurmann D, Horbach I, et al. Prevalence and diagnosis of *Legionella pneumonia*: a 3-year prospective study with emphasis on application urinary antigen detection. *J Infect Dis* 1990; 162: 1341-1348.
51. Kohler Rb, Winn Wc, Wheat LJ. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 605-607.

52. Sathapatayavongs B, Kohler RB, Wheat LJ, et al. *Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by latex agglutination.* Am Rev Respir Dis 1983; 127: 559-562.
53. Kashuba ADM, Ballow CH. *Legionella urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy.* Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 24: 129-139.
54. Plouffe JF, File TM, Breiman RF, et al. *Reevaluation of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay.* Clin Infect Dis 1995; 20: 1286-1291.
55. Wilkinson HW, Farshey CE, Fikes BJ, et al. *Measure of immunoglobulin G-M- and A specific titres against Legionella pneumophila and inhibition of titers against nonspecific, gram-negative bacterial antigens in the indirect immunofluorescence test for Legionellosis.* J Clin Microbiol 1979; 10: 685-689.
56. Elder EM, Brown A, Remington JS, et al. *Microenzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G and immunoglobulin M antibodies to Legionella pneumophila.* J Clin Microbiol 1983; 17: 112-121.
57. Edelstein PH, Meyer RD, Finegold SM. *Laboratory diagnosis of Legionnaires disease.* Am Rev Respir Dis 1980; 121: 317-327.
58. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint.* Am J Med 2001; 110: 41-48.
59. Zimmerman SE, French MLV, Allen SD, et al. *Immunoglobulin M antibody titres in the diagnosis of Legionnaires disease.* J Clin Microbiol 1982; 16: 1007-1011.
60. Musso D, Raoult D. *Serological cross-reactions between Coxiella burneti and Legionella micdadei.* Clin Diag Lab Immunol 1997; 4: 208-212.
61. Maiwald M, Schill M, Helbig JH, et al. *Detection of Legionella DNA in human and guinea pig urine samples by the polymerase chain reaction.* Eur J Clin Micro Infect Dis 1995; 14: 25-33.
62. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, et al. *Diagnosis of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, or Chlamydia pneumoniae lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen.* Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 24: 7-14.
63. Winn WC, Myerowitz RL. *The pathology of the Legionella pneumonias.* Hum Pathol 1981; 12: 401-422.
64. Hernandez FJ, Kirby BD, Stanley TM, et al. *Legionnaires' disease: Postmortem pathologic findings of 20 cases.* Am J Clin Pathol 1980; 73: 488-495.
65. Blackmon JA, Harley RA, Hicklin MD, et al. *Pulmonary sequelae of acute Legionnaires' disease pneumonia.* Ann Intern Med 1979; 90: 552-554.
66. Davis GS, Winn WC jr, Beaty HN. *Legionnaires' disease: infection caused by Legionella pneumophila and Legionella like organisms.* Clin Chest Med 1981; 2: 145-166.
67. Belliveau P, Hickingbotham N, Maderazo EG, et al. *Institution-specific patterns of infection and Gram's stain as guides for empiric treatment of patients hospitalized with typical community-acquired pneumonia.* Pharmacotherapy 1993; 13: 396-401.
68. Nichol KL, Parenti CM, Johnson JE. *High prevalence of positive antibodies to Legionella pneumophila among outpatients.* Chest 1991; 100: 663-666.
69. Roig J, Domínguez C, Morera J. *Legionnaires' disease.* Chest 1994; 105: 1817-1825.
70. Kirby BD, Snuder KM, Meyer RD, et al. *Legionnaires' disease: Report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature.* Medicine 1980; 59: 188-205.
71. Randolph KA, Beekman JF. *Legionnaires disease presenting with empyema.* Chest 1979; 75: 404-406.
72. Blackmon JA, Harley RA, Hicklin MD, et al. *Pulmonary sequelae of acute Legionnaires' disease pneumonia.* Ann Intern Med 1979; 90: 552-554.
73. Kirby BD, Snuder KM, Meyer RD, et al. *Legionnaires' disease: Report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature.* Medicine 1980; 59: 188-205.
74. Huges JA, Anderson PB. *Pulmonary cavitation, finrosis, and legionnaires disease.* Eur J Respir Dis 1985; 66: 59-61.
75. Mirich D, Gray R, Hyland R. *Legionella lung cavitation.* J Can Assoc Radiol 1990; 41: 100-102.
76. Bali A, Pierry AA, Bernstein A. *Spontaneous pneumothorax complicating legionnaires disease.* Postgrad Med J 1981; 57: 656-657.
77. Baker JE, Farrell ID. *The effects of single and combined antibiotics on the growth of Legionella pneumophila using time-kill studies.* J Antimicrob Chemother 1990; 26: 45-53.

La tosse cronica o ricorrente nel bambino

Chronic or recurrent cough in children

Parole chiave: tosse cronica nel bambino, etiologia

Key words: *chronic cough in children, etiology*

Riassunto. La tosse è un sintomo frequente in età pediatrica. Essa è un riflesso di difesa stimolato da una serie di recettori presenti nelle vie aeree superiori e inferiori. Perché il riflesso della tosse funzioni è necessario che la via afferente, la via efferente e il centro della tosse siano perfettamente funzionanti, e le vie aeree in condizioni efficienti. Nel bambino la tosse cronica o ricorrente riconosce diverse cause: il raffreddore comune, la bronchiolite, l'asma, il reflusso gastroesofageo e le infezioni batteriche delle vie aeree a lenta risoluzione.

Le pneumopatie croniche suppurative possono iniziare a volte in modo subdolo nel primo anno di vita e manifestarsi con la tosse persistente come sintomo prevalente.

Summary. *Coughing is a frequent symptom during pediatric age. It is a reflex stimulus generated by an array of receptors located in the upper and lower respiratory tract. In order for the coughing reflex to be functional, the afferent efferent ways and the coughing centre must be functional.*

Chronic or recurrent coughing in childhood can be tracked down to a number of causes: common cold, bronchitis, asthma, gastroesophageal reflux, and slow healing of airway bacterial infections.

Persistent coughing can also be the symptom of chronic suppurative pneumopathy, a disease that starts off subtly during the first year of life.

Accettata per la pubblicazione il 29 agosto 2003.

Corrispondenza: Prof. Angelo Barbato, Dipartimento di Pediatria - Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

La tosse è il più comune sintomo di malattia acuta e cronica delle vie aeree.

Essa è un riflesso di difesa delle vie respiratorie per cui conoscere i meccanismi fisiopatologici è essenziale per capirne l'etiologia e impostare un'adeguata terapia.

Funzioni

Una delle due funzioni del meccanismo della tosse è quella di rimuovere essudato o secreti prodotti in eccesso nelle vie aeree inferiori. Gli essudati sono di natura infiammatoria, i secreti sono prodotti dalle ghiandole bronchiali e dalle cellule caliciformi mucipare. Questa seconda evenienza è

spesso di natura iatrogena, cioè conseguenza dell'uso inappropriato di farmaci espettoranti.

L'altra funzione della tosse è quella di espellere eventuali corpi estranei inalati accidentalmente dal bambino: si può trattare di alimenti o altro materiale inalato accidentalmente (1).

Riflesso della tosse

La tosse è il risultato di un insieme di stimoli che partendo da fibrille mieliniche e amieliniche disposte nelle vie aeree portano lo stimolo al centro della tosse (1). Quest'ultimo è situato a livello pontino tronco-encefalico. La via afferente è vagale, la tosse può, infatti, essere causata da stimolazione

della branca auricolare del nervo vago; da irritazione delle branche sensitive della parte mascellare del trigemino situate nel naso, palato e faringe; da fibre mieliniche e amieliniche del vago localizzate in laringe, trachea, grossi bronchi e parenchima polmonare, sensibili a particelle corpuscolate, gas, processi infiammatori a carico delle vie aeree. Anche il nervo frenico può trasmettere lo stimolo con terminazioni nervose a partenza dalla pleura e dal pericardio. La via efferente è formata da tutti i nervi motori spinali che conducono lo stimolo ai muscoli del torace, addome e perineo; questa via è formata anche dal nervo frenico che porta lo stimolo motore al diaframma, e dal vago per il laringe, trachea e bronchi (Figura 1) (1, 2). Durante il riflesso della tosse la contrazione di tutti i muscoli interessati ha come conseguenza un aumento della pressione intratoracica.

Meccanismo della tosse

Il riflesso è costituito da 2 momenti precisi: una profonda inspirazione, seguita da una espirazione forzata, a glottide chiusa per 0,2 sec. Durante questa fase si ha una compressione delle vie aeree periferiche che determina la spremitura delle secrezioni da queste alle vie aeree centrali che avendo la parete più robusta per la maggior componente cartilaginea di poco si deformano in seguito al meccanismo di compressione. La seconda fase è quella caratterizzata dalla fuoriuscita dell'aria compressa ad alta velocità, attraverso la glottide che si apre improvvisamente.

L'aria ad alta velocità causa la fuoriuscita esplosiva del materiale contenuto nelle vie aeree attraverso la glottide.

Perché il meccanismo della tosse avvenga in modo adeguato è dunque necessario che il soggetto sia in grado di fare una profonda inspirazione ad alti volumi in modo da sviluppare una depressione intratoracica di circa - 30 cm/H₂O.

In fase espiratoria la velocità del flusso d'aria dipende dal gradiente pressorio alveolo-bocca e dal volume del gas contenuto nei polmoni a fine inspirazione.

Maggiore è il gradiente pressorio, maggiore è la velocità del flusso ed esso è ottenuto per azione di spremitura dei muscoli toraci e addominali che contraendosi aumentano la pressione in cavità pleurica. Maggiore è il volume di gas iniziale e maggiore è la velocità di flusso d'aria attraverso le vie aeree.

La velocità in qualunque punto delle vie aeree dipende inoltre dal rapporto flusso istantaneo/diametro delle vie aeree. Infatti in periferia dove il diametro delle vie aeree è maggiore la velocità del flusso è inferiore, in trachea-laringe dove il diametro è minore la velocità può arrivare a 180-300 metri al secondo (3).

Deficit del meccanismo della tosse

Il riflesso della tosse può risultare inefficace in tutte quelle situazioni fisiopatologiche in cui una delle vie del riflesso risulta alterata.

I. Deficit della via afferente sensitiva: si può verificare in tutte quelle condizioni in cui i recettori

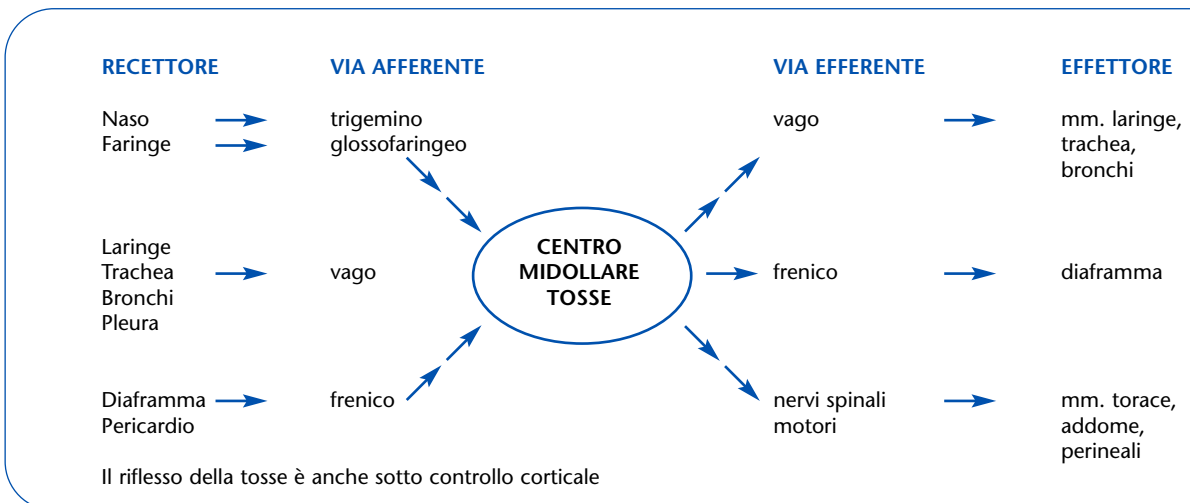


Figura 1 Riflesso della tosse. Modificata da [4].

sensoriali del riflesso sono a lungo stimolati. Allora lo stimolo sensitivo un po' alla volta si esaurisce e la tosse scompare. Questo si verifica ad esempio in lattanti con inalazione ripetute di latte o in bambini che hanno inalato un corpo estraneo dopo 24-48 ore dall'inalazione.

2. Deficit del centro midollare della tosse: si osserva nei bambini cerebropatici in terapia anticonvulsivante, oppure in seguito a lesioni cerebrali oppure quando il soggetto controlla volontariamente la tosse e nei soggetti che fanno uso di droghe "pesanti".

3. Deficit della via efferente motoria: questa situazione si verifica quando il bambino presenta una miopatia (es. distrofia muscolare, sindrome Moebius, etc.) oppure dopo interventi chirurgici al torace, addome, laringe, trachea e nel neonato pretermine che ha una muscolatura ancora poco trofica (4).

4. Anomalie del laringe (paralisi laringea, tracheostomia, tubo naso-tracheale) alterano il funzionamento del laringe indispensabile nella prima fase del meccanismo della tosse, la fase della compressione delle vie aeree periferiche a glottide chiusa.

5. Le vie aeree maggiori rappresentate da trachea e grossi bronchi fino alla 4°-5° generazione devono essere sufficientemente robuste per contrastare la compressione delle vie aeree durante la prima fase del meccanismo della tosse; se esse sono malaciche questo non avviene e la tosse risulta inefficace.

6. Malattie delle vie aeree periferiche: nella bronchiolite, nell'asma, nella fibrosi cistica il bambino non riesce a fare la profonda inspirazione necessaria a determinare un flusso aereo espiratorio ad alta velocità sufficiente a rendere il meccanismo della tosse efficace.

Cause della tosse

In una recente classificazione la tosse viene distinta in tosse acuta che dura fino a 3 settimane, sub-acuta che dura da tre a otto settimane e la tosse cronica che dura più di otto settimane (5).

Le infezioni virali delle vie aeree superiori sono la più comune causa di tosse acuta. In assenza di terapia la prevalenza di tosse da comune raffreddore varia dall'83% dei casi entro le prime 48 ore al 26% dei casi al 14° giorno dall'inizio del raffreddore (6). Se la tosse è sub-acuta, in genere inizia con una infezione delle vie aeree superiori; la condizione

più comune è rappresentata dalla tosse post-infettiva, dalla tosse da sinusite batterica e da asma. L'infezione da *Bordetella pertussis* può essere presa in considerazione anche in bambini già vaccinati soprattutto se ne sono stati segnalati altri casi nella comunità frequentata (asilo, scuola, etc.) (7). In genere è una tosse parossistica e tra i parossismi i bambini stanno bene. A volte non è la *Bordetella*, ma il *Mycoplasma pneumoniae* (8), la *Chlamydia pneumoniae* (9, 10) o alcuni virus respiratori che causano questa sintomatologia.

Se la tosse dura oltre le otto settimane, allora si parla di tosse cronica. In una recente studio a Sydney su 1.178 bambini tra 6 e 12 anni di età la tosse cronica, senza respiro sibilante, interessava il 4,8% del campione. Essa tipicamente alterava la qualità di vita del bambino e della famiglia per il disturbo notturno (11). Nel 95% dei casi nell'adulto essa può essere causata dalla sindrome del colo nasale posteriore, da asma, da reflusso gastroesofageo, da bronchite a eosinofili, da farmaci (12-14). Nei bambini l'eosinofilia delle vie aeree è associata al respiro sibilante ma non alla tosse persistente (15).

Nel bambino si descrivono alcune categorie di tosse cronica o persistente (16).

La sindrome da asilo

I bambini che vanno all'asilo sono soggetti a frequenti raffreddori che a volte evolvono in rinite cronica alla quale i genitori non danno molto peso. In questi casi il colo di muco in rino-faringe causa una tosse vigorosa che tiene svegli di notte bambini e familiari (11). La situazione che si verifica è analoga a quella descritta nell'adulto (14) che si presenta con colo di muco in rino-faringe, tosse raschiante e colo di muco dal naso, espressione di interessamento della mucosa nasale e dei seni paranasali.

La terapia è semplice perché rivolta alla rimozione della causa scatenante il sintomo.

La tosse post-bronchiolite

L'infezione da VRS si accompagna spesso a tosse prolungata e a respiro sibilante per i quali la terapia steroidea inalatoria non ha dimostrato alcun valido effetto (17-19) anche se il medico spesso consiglia di trattare questo sintomo con beta₂-agonisti e steroidi per inalazione. I sintomi sono

destinati a migliorare spontaneamente verso la pubertà (19) e questo dovrebbe assicurare i genitori sull'evoluzione futura dei problemi respiratori dei loro figli.

Tosse da raffreddore comune

Tutti i bambini, quando hanno il banale raffreddore, presentano tosse nella fase acuta; in alcuni casi essa tende a cronicizzare.

Se si va a valutare quali possano essere le possibili cause di ciò, bisogna considerare che sono emersi in questi ultimi anni studi sulla funzionalità respiratoria dei lattanti che ci hanno dato alcuni possibili spiegazioni di questa evenienza. Infatti potrebbero essere interessati a questo fenomeno quei soggetti che presentano una anomala funzione delle vie aeree come conseguenza di un ridotto calibro basale delle loro vie aeree che essi presentano già alla nascita per fattori che hanno agito sul feto durante la gravidanza. In genere sono lattanti figli di madri atopiche o fumatrici o che hanno ipertensione durante la gravidanza (20-22).

Altri hanno dimostrato come lattanti che hanno respiro sibilante e tosse con il raffreddore presentavano ostruzione delle vie aeree già prima dell'infezione (23, 24). Infine ulteriori studi hanno evidenziato come bambini che hanno avuto respiro sibilante dopo rinite non avevano iperreattività bronchiale o infiammazione persistente delle vie aeree (25-28).

Da tutti questi studi dunque appare evidente che le vie aeree del lattante per motivi genetici o ambientali endouterini ancora a noi sconosciuti possono reagire in modo diverso quando egli contrae una virosi e in questa diversità l'unico sintomo costante è la tosse accompagnata o meno dal respiro sibilante.

Tosse come variante di asma

La tosse è un sintomo costante nel bambino asmatico, ma è controversa l'opinione se essa possa essere la sola o prevalente espressione della malattia (29-31).

Nello studio di Sydney (11) fatto su una popolazione scolastica in realtà abbiamo visto che la tosse cronica viene ben distinta dal respiro sibilante e che interessa 4,8% dei bambini contro un 21,6% con respiro sibilante recente. In un altro studio fatto invece in bambini che frequentavano

un ambulatorio ospedaliero si è visto che la causa di tosse cronica era l'asma nel 56% dei casi, infezione delle vie aeree superiori nel 16%, pertosse nel 4%, *Mycoplasma pneumoniae* nel 3%, *Chlamydia pneumoniae* nell'1%, bronchiectasie nel 1%, e una causa psicogena nel 4% (32). La tosse cronica nella popolazione generale raramente è dovuta ad asma e raramente risponde ai farmaci anti-asmatici, mentre in bambini visti in ambulatori specialistici la tosse cronica può essere espressione di un'iperreattività bronchiale, ma ovviamente in questi casi ci troviamo di fronte a una popolazione selezionata (33).

Uno dei grossi problemi è comunque la sovraesposizione di bambini con tosse cronica a terapia anti-asmatica, anche quando essa non è in effetti necessaria (34).

Tosse espressione di reflusso gastroesofageo (GER)

Il reflusso gastroesofageo anche nel bambino come nell'adulto può essere causa di malattia respiratoria (35) e a volte il sintomo prevalente può essere la tosse cronica (36).

Mentre nell'adulto il GER è da considerarsi una delle tre più comuni cause di tosse cronica dopo lo scolo nasale e l'asma, ed è responsabile del 24% dei casi di tosse cronica (37), lo stesso non si può dire del bambino dove la prevalenza di questa patologia come causa di tosse cronica non è nota. La diagnosi e quindi la terapia possono in questi casi risultare difficili se il pediatra non ha in mente questa possibile etiologia e non programma gli adeguati accertamenti per fare diagnosi.

Il bambino può avere un'anamnesi positiva per vomiti e rigurgiti frequenti nei primi mesi di vita e la tosse può essere prevalentemente notturna (38). L'ipotizzata possibile correlazione tra GER e morte improvvisa del lattante (SIDS) deve comunque mettere in guardia genitori e pediatra sui rischi di una patologia come il GER che, anche se ipotizzata, non sia stato sottoposto a indagini diagnostiche specifiche e non sia stato curato adeguatamente (39).

Tosse "HONK"

È la tosse che fa il verso dell'anatra selvatica o dei vecchi clacson. È abbaiente, a toni alti, stereotipa, diversa dalle tossi organiche, che irrita tutti quelli che la sentono e che cessa col sonno (16).

Può avere una componente psicogena spesso sconosciuta al bambino e che deriva da problematiche emotive e relazionali del bambino e del suo ambiente.

È un sintomo importante che non deve essere sottovalutato dal medico perché è un segno di disagio psicologico che si è somatizzato. Anche la terapia deve essere soppesata richiedendo un giusto equilibrio tra farmaci anti-tosse e un supporto psicoterapico.

Tosse in corso di pneumopatia suppurativa cronica

In genere i tre grossi capitoli in cui si possono raggruppare le pneumopatie croniche suppurative sono la fibrosi cistica, la discinesia ciliare primaria e i deficit immunologici che causano la presenza di bronchiectasie.

La fibrosi cistica è una malattia molto studiata e sottoposta a screening neonatale obbligati. A volte però la diagnosi di fibrosi cistica può risultare tardiva per la scarsa espressività della malattia. Fino al 10-15% dei casi possono essere diagnosticati nell'età adulta per la mancanza di evidente insufficienza pancreatica nell'età giovanile quando questi bambini presentano solo modesti sintomi respiratori (40). La discinesia ciliare primitiva è spesso sotto-diagnosticata. La sua prevalenza è valutata su 1 ogni 15.000 nati. In Italia nella fascia di popolazione tra 1 e 18 anni c'è un'attesa di circa 600 malati, mentre

in realtà i vari Centri pediatrici pneumologici nazionali non ne seguono più di 200. Quindi ben 2 su tre di questi pazienti sono seguiti dal curante per infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori e inferiori senza una diagnosi definitiva. I bambini presentano rinite fin dalla nascita che continua nel tempo. La tosse persistente, catarrale è un'altra costante. Un ritardo nella diagnosi favorisce la comparsa delle bronchiectasie e ipoacusia da otiti ricorrenti (41). Quando la diagnosi viene fatta, allora la progressione della malattia respiratoria delle vie aeree superiori e inferiori viene posta sotto stretto controllo per limitarne al massimo gli effetti collaterali.

La presenza di infezioni ricorrenti in altri organi, soprattutto cute e orecchio dovrebbe far sospettare un deficit immunologico congenito o acquisito come causa di pneumopatia cronica suppurativa in un bambino.

Tosse post-infettiva

In alcuni bambini che hanno una infezione da *Bordetella pertussis*, *parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* se la diagnosi etiologica e quindi l'opportuna terapia non vengono eseguite si può avere una cronicizzazione del sintomo tosse che dura allora più di otto settimane (8). In questi casi l'uso dei macrolidi si è dimostrato risolutivo per la scomparsa dell'infezione persistente e della tosse.

Bibliografia

1. Fuller RW, Jackson DM. *Physiology and treatment of cough*. Thorax 1990; 45: 425-430.
2. Mccool FD, Leith DE. *Pathophysiology of cough*. Clin Chest Med 1987; 8: 189-195.
3. Macklem PT. *Physiology of cough*. Ann Otolaryngol 1974; 83: 761-768.
4. Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF. *Respiratory illness in children*. Blackwell Scientific Publications 1994; 184-194.
5. Irwin RS, Madison JM. *The diagnosis and treatment of cough*. N Engl J Med 2000; 343: 1715-1721.
6. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al. *Cough and the common cold*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 305-311.
7. Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz SB, et al. *Clinical manifestation of bordetella pertussis infection in immunized children and young adults*. Chest 1999; 115: 1254-1258.
8. Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, Olin P. *Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and persistent cough in children*. Scand J Infect Dis 1999; 31: 281-286.
9. Kaneko K, Yamashiro Y. *Chlamydia pneumoniae infection in children with persistent cough*. Arch Dis Child 1999; 80: 581-582.
10. Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al. *Chlamydia pneumoniae infection in adult patients with persistent cough*. J Med Microbiol 2003; 52: 265-269.
11. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. *Persistent cough: is it asthma?* Arch Dis Child 1998; 79: 411-414.
12. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians*. Chest 1998; 114: 133s-181s.
13. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. *The impact of chronic cough on quality of life*. Arch Intern Med 1998; 158: 1657-1661.
14. Irwin RS, Madison M. *The persistent troublesome cough*. Am J Respir Care Med 2002; 165: 1469-1474.
15. Gibson GP, Simpson JL, Chalmers AC, et al. *Airway eosinophilia is associated with wheeze but is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 977-981.
16. Bush A. *Paediatric problems of cough*. Pulm Pharmacol Therap 2002; 15: 309-315.
17. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. *Randomised placebo controlled trial of nebulized corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis*. Arch Dis Child 2000; 82: 126-130.
18. Richter H, Seddon P. *Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing*. J Pediatr 1998; 132: 849-853.
19. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, et al. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years*. Lancet 1999; 354: 541-545.
20. Everard ML. *What link between early respiratory viral infections and atopic asthma?* Lancet 1999; 354: 527-528.
21. Lodrup-Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. *In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth*. Eur Respir J 1997; 10: 1774-1779.
22. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, et al. *Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants*. Lancet 1996; 348: 1060-1064.
23. Young S, LeSouef PN, Geelhoed GC, et al. *The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy*. N Engl J Med 1991; 324: 1166-1173.
24. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. N Engl J Med 1988; 319: 1112-1117.
25. Young S, O'Keefe PT, Arnot J, Landau L. *Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis*. Arch Dis Child 1995; 72: 16-24.
26. Clarke JR, Reese A, Silverman M. *Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life*. Arch Dis Child 1992; 67: 1454-1458.
27. Stick S, Arnot J, Landau L, et al. *Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1012-1015.
28. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. *Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma*. Clin Exp Allergy 1997; 27: 1027-1035.

- 29.** Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJM, et al. *Clinical significance of cough and wheeze in diagnosis of asthma.* Arch Dis Child 1996; 75: 489-493.
- 30.** Chang AB. *Isolated cough-probably not asthma?* Arch Dis Child 1999; 80: 211-213.
- 31.** McKenzie S. *Cough-but is it asthma?* Arch Dis Child 1994; 70: 1-3.
- 32.** Bremont F, Micheau P, Le Roux P, et al. *[Etiology of chronic cough in children: analysis of 100 cases].* Arch Pediatr 2001; 8 (Suppl 3): 645-649.
- 33.** Cloutier MM, Luoghlín GM. *Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity.* Pediatrics 1981; 67: 2-12.
- 34.** Thomson F, Masters IB, Chang AB. *Persistent cough in children and the overuse of medications.* J Paediatr Child Health 2002; 38: 578-581.
- 35.** Yellon RF, Goldberg H. *Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders.* Am J Med 2001; 111: 78S-84S.
- 36.** Andze GO, Brandt ML, St Vil D, et al. *Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring.* J Pediatr Surg 1991; 26 (3): 295-299.
- 37.** Irwin RS, Curley FJ, French CL. *Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy.* Am Rev Respir Dis 1990; 141: 640-647.
- 38.** Euler AR, Byrne WJ, Ament ME, et al. *Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux.* Pediatrics 1979; 63: 47-51.
- 39.** Page M, Jeffery H. *The role of gastro-oesophageal reflux in the aetiology of SIDS.* Early Hum Dev 2000; 59 (2): 127-149.
- 40.** McCloskey M, Redmond AO, Hill A, Elborn JS. *Clinical features associated with a delayed diagnosis of cystic fibrosis.* Respiration 2000; 67: 402-407.
- 41.** Bush A, Cole P, Hariri M, et al. *Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standard of care.* Eur Respir J 1998; 12: 982-988.

Francesco Scaglione

Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia medica, Università di Milano

Terapia delle infezioni da patogeni atipici

Treating infections caused by atypical pathogens

Parole chiave: polmonite atipica, macrolidi, compliance

Key words: *atypical pneumonia, macrolides, compliance*

Riassunto. I patogeni più comunemente implicati in queste infezioni sono micoplasmi, clamidie e legionelle e la patologia più importante che determinano è la polmonite.

La polmonite del micoplasma è generalmente un processo benigno ad autolimitazione, in cui il trattamento è necessario principalmente per ridurre la morbidità.

La polmonite da clamidia ad esordio simile è stata associata con faringite, sinusite e bronchite.

La polmonite da legionella rara nei bambini è di solito ad andamento grave.

I macrolidi sono il trattamento di scelta per la polmonite atipica. I macrolidi più nuovi presentano il vantaggio verso l'eritromicina perché hanno fatto diminuire l'incidenza degli effetti secondari gastrointestinali ed in più presentano una migliore compliance.

Nelle infezioni da patogeni atipici caratterizzate da trattamenti prolungati, l'adesione del paziente alla terapia o più semplicemente quella che viene definita *compliance*, è un fattore che nel determinare il rendimento terapeutico assume notevole importanza. I fattori che la possono influenzare sono molti e possono essere legati sia al farmaco sia al medico che al paziente.

Summary. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella* are responsible for most cases of atypical pneumonia in children.

Infection by *Mycoplasma pneumoniae* is generally a benign and self-limiting process, in which the treatment is given mainly to reduce the morbidity, whereas infection by *Chlamydia pneumoniae* is characterized by a gradual onset and has been associated to pharyngitis, sinusitis, and bronchitis. Among the atypical pneumonias, infection by *Legionella pneumophila* gives the most severe prognosis.

Atypical pneumonias are generally treated with macrolides. Those of newer generation offer an advantage over erythromycin in that they have better bioavailability and compliance and have decreased incidence of gastrointestinal side effects.

Positive recovery from atypical infections, where treatments are characterized by long-term therapies, is mostly linked by the patient's compliance, but may also be influenced by the physician, the medication, or the patient itself.

Accettata per la pubblicazione il 2 settembre 2003.

Corrispondenza: Prof. Francesco Scaglione, Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia medica - Università di Milano, Via Vanvitelli 32, 20129 - Milano; e-mail: francesco.scaglione@unimi.it

Messaggi chiave:

- I microrganismi atipici sono una causa comune di polmonite nei bambini
- La diagnosi microbiologica è spesso difficile
- La polmonite atipica può essere grave da richiedere l'ospedalizzazione
- I macrolidi sono i farmaci di prima linea nei bambini
- La compliance è un fattore chiave per il successo terapeutico

La preoccupazione delle infezioni da batteri atipici è emersa nel passato per la resistenza che queste mostrano al trattamento con beta-lattamici, farmaci da sempre di prima linea nel trattamento delle infezioni. I beta-lattamici non sono stati mai efficaci contro questi agenti patogeni. *Mycoplasma (M) pneumoniae* difetta della parete cellulare e quindi non ha le proteine penicillina-

legantesi necessarie per la loro attività. *Chlamydia (C) pneumoniae* e *Legionella (L) pneumophila* sono entrambi agenti patogeni intracellulari. Poiché i beta-lattamici non penetrano nelle cellule risultano inefficaci.

Attualmente la ricerca scientifica ha messo a disposizione del medico antibiotici di elevata attività e maneggevolezza che consentono il completo

controllo di queste infezioni. Rimangono irrisolti a livello clinico i problemi di diagnosi precoce di queste malattie, tuttavia la genetica molecolare e le biotecnologie stanno facendo passi enormi in questo campo e c'è da aspettarsi che nei prossimi anni anche la diagnostica precoce verrà risolta con elevata specificità e accuratezza.

I patogeni più comunemente implicati in queste infezioni sono micoplasmi, clamidie e legionelle e la patologia più importante che determinano è la polmonite.

Polmonite atipica

Il termine "polmonite atipica" è stato coniato per indicare l'opposto di polmonite tipica con essudato alveolare. Questo termine è stato usato per la prima volta nel 1930 circa per indicare un gruppo di patologie diverse dalla polmonite tipica e caratterizzate da un inizio insidioso e infiammazione interstiziale dei polmoni. In generale, questo gruppo di disordini segue un corso meno virulento ed è associato con poca mortalità rispetto ai pazienti con polmonite tipica. La leucocitosi periferica è meno comune in questo gruppo di pazienti e le procedure colturali di isolamento non riescono molto spesso a rivelare le cause (1) microbiche.

Gli organismi responsabili della maggior parte dei casi di polmonite atipica in bambini sono il *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia trachomatis*, la *Chlamydia pneumoniae* e la *Legionella*, anche se altri germi possono dare infezioni "atipiche" (Tabella 1).

Una diagnosi definitiva è difficile in questi pazienti e questo gruppo di microrganismi non risponde agli antibiotici usati comunemente per la polmonite acquisita in comunità. Di conseguenza nel trattamento della polmonite acquisita in comunità, bisogna considerare il possibile coinvolgimento di questi organismi soprattutto in presenza di un esordio con caratteristiche atipiche.

Tabella 1 Microrganismi intracellulari facoltativi ed obbligati responsabili di infezioni "atipiche".

Facoltativi	Obbligati
Legionellae	Rickettsiae
Listeria monocytogenes	Chlamydiae
Brucellae	Coxiella burneti
Bartonella	Ehrlichia

Mycoplasma pneumoniae

La polmonite del micoplasma è generalmente un processo benigno ad autolimitazione, in cui il trattamento è necessario principalmente per ridurre la morbilità (2). La malattia è solitamente sub-acuta e si estende per un mese o più. La maggior parte dei pazienti può essere curata a domicilio. Tuttavia, è documentato che alcune infezioni sono severe, l'ammissione in ospedale può essere richiesta per supplemento di ossigeno e supporto respiratorio. Kurashi et al. hanno segnalato che in 129 su 351 casi di pazienti d'età 13-20 anni, ammessi in ospedale per polmonite, l'infezione era dovuta a micoplasma. Questo suggerisce che la polmonite da micoplasma può complicarsi da richiedere l'ospedalizzazione (3). Il *Mycoplasma pneumoniae* riduce la clearance mucociliare per danneggiamento delle cellule epiteliali. Ciò può predisporre a superinfezioni con microrganismi come il *H. influenzae* o *S. pneumoniae* (4-7). Non è molto comune avere conseguenze di lunga durata dopo l'infezione da micoplasma. Tuttavia, residue anomalie pleuriche e ridotta clearance mucociliare sono stati segnalati dopo questa infezione. Un altro aspetto caratteristico legato al danno epiteliale è la tosse che residua in un'alta percentuale di pazienti.

Chlamydiae

Le clamidie sono patogeni intracellulari obbligati con un particolare ciclo di vita bifasico.

Sono riconosciuti quattro specie di cui solo tre sono patogene per l'uomo.

Sono dei procarioti che mostrano una morfologia ed una struttura simile ai batteri gram-negativi.

Il ciclo vitale inizia quando il corpo elementare, struttura sporosimile metabolicamente inerte, entra nella cellula epiteliale con un meccanismo non ancora definito e si differenzia nel corpo reticolare capace di moltiplicarsi e determinare l'infezione. Nel corso della replicazione intracellulare la clamidia dà luogo anche al corpo elementare ed in molti casi ad una forma aberrante. Queste forme, sebbene incapaci di dare malattia, sono insensibili ai trattamenti antibiotici e possono persistere nell'organismo per molti anni dando luogo a riacutizzazioni.

In questo contesto verranno prese in considerazione solo le infezioni da clamidia che hanno importanza in pediatria:

- *Chlamydia pneumoniae*

È una specie clamidiale recentemente descritta di importanza clinica in bambini ed in adulti più anziani.

Precedentemente è stata definita TWAR ed è stato riconosciuto come agente patogeno respiratorio negli anni '80. Il nome TWAR è stato preso dall'indicazione del laboratorio dei primi due isolati, Tw-183 ed Ar-39 (8). La *Chlamydia pneumoniae* è stata segnalata in 3,6% ed in 2,7% dei bambini con le infezioni delle vie respiratorie basse (9, 10). In oriente questa cifra è stata segnalata più elevata intorno al 6,4%. Tuttavia, tutti questi studi hanno usato metodi differenti per la diagnosi di questa infezione (9-11). L'infezione da *Chlamydia pneumoniae* può presentarsi sia endemica che in forma epidemica (12). La trasmissione è "person-to-person". Nei bambini, il tasso di incidenza di questa infezione è circa 5% ed aumenta al 20% in adolescenti. Questa infezione è stata associata con faringite, sinusite e bronchite. Il periodo di incubazione è di 15-23 giorni.

Legionellae

La famiglia delle *Legionellaceae* contiene 41 specie con 63 siero-gruppi di cui la specie *L. pneumophila* causa 80-90% delle infezioni umane (13). La malattia è tipica della gente anziana; tuttavia, pochi casi sono stati segnalati in bambini. L'infezione da *Legionella* era sconosciuta prima del 1976. I batteri del genere *Legionellae* sono bacilli gram-negativi aerobi e sottili che non si sviluppano nei mezzi microbiologici ordinariamente usati. La *L. pneumophila* può determinare infezioni sporadiche o piccole epidemie, che si verificano solitamente negli

ospedali, hotel o uffici. I vari modi di trasmissione sono aerosol, aspirazione o l'instillazione nel polmone durante manipolazioni nelle vie respiratorie (14). La trasmissione nosocomiale è nota in neonati ed in bambini con immuno-soppressione. I fattori di rischio potenziali per polmonite da *Legionella* in neonati sono la prematurità, malattie di cuore congenite, displasia broncopolmonare e terapia prolungata con corticosteroidi (15, 16). Il periodo di incubazione è di 2-10 giorni. Il corso e la prognosi di questa malattia assomiglia a quello della polmonite pneumococcica più che alla polmonite dovuta ad altri agenti patogeni atipici.

Terapia

I macrolidi sono il trattamento di scelta per la polmonite atipica per l'elevata attività sui germi atipici (Tabelle 2, 3, 4). I macrolidi più nuovi presentano il vantaggio verso eritromicina, per la diminuita incidenza degli effetti secondari gastrointestinali ed

Tabella 2 Attività antibatterica di antibiotici sul *Mycoplasma pneumoniae*.

Antibiotico (no. ceppi)	MIC (mg/ml) Range	50%	90%
Azitromicina (45)	0,008 – 0,12	0,015	0,03
Claritromicina (45)	0,015 – 0,06	0,03	0,03
Eritromicina (45)	0,03 – 0,12	0,06	0,06
Roxitromicina (40)	0,06 – 0,25	0,12	0,25

Tabella 3 Attività antibatterica di antibiotici sulla *Chlamydia pneumoniae*.

Antibiotico	MIC (mg/ml)			MBC (mg/ml)	
	Range	50%	90%	Range	90%
Azitromicina	0,015 – 0,125	0,06	0,125	0,015 – 0,125	0,125
Claritromicina	0,015 – 0,125	0,03	0,06	0,015 – 0,125	0,06
Eritromicina	0,015 – 0,06	0,03	0,06	0,015 – 0,06	0,06
Levofloxacin	0,125 – 0,25	0,25	0,25	0,125 – 0,25	0,25

Tabella 4 Attività antibatterica di antibiotici sulla *Legionella pneumophila*.

Misura	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina	Levofloxacina
MIC90	0,500	0,046	0,12	0,032
Minimum	0,060	0,016	0,06	0,016
Maximum	1,0	0,125	0,5	0,032

in più presentano una migliore *compliance*. Claritromicina è usata soltanto due volte al giorno mentre azitromicina viene somministrata solo una volta al giorno e la durata dell'assunzione è più breve, con un indubbio vantaggio di gestione. I macrolidi più nuovi, particolarmente azitromicina, hanno migliorato l'attività rispetto a quella dell'eritromicina contro l'*Haemophilus*, questo è particolarmente utile nella polmonite da micoplasma che viene complicata da sovrainfezioni con una certa frequenza.

Di conseguenza, i macrolidi possono essere considerati come i farmaci di scelta (17).

Molti autori hanno usato efficacemente i chinoloni come terapia empirica per polmonite acquisita in comunità in adulti; tuttavia, questi farmaci sono controindicati nei bambini e non molta letteratura è disponibile per questi pazienti. Finché studi futuri non saranno disponibili nei bambini, per garantirne la tollerabilità, i chinoloni possono essere riservati per le infezioni resistenti ai macrolidi (18-20).

Altri antibiotici utili nella polmonite atipica sono indicati in *tabella 5*.

La durata della terapia per il *M pneumoniae* è di 10-14 giorni; tuttavia, azitromicina è stata usata per

3-5 giorni con successo paragonabile ad altre terapie con durata più lunga. Questo può essere spiegato dalla lunga permanenza del farmaco nella sede d'infezione e dall'altissima sensibilità del micoplasma ad esso.

La polmonite da *Chlamydia pneumoniae* ha bisogno di un trattamento per almeno 21 giorni.

Per l'infezione di *Legionella*, il trattamento deve essere continuato per 10-14 giorni in pazienti immunocompetenti e 21 giorni per quelli immunocompromessi (4, 14, 21). In questi pazienti la terapia dovrebbe essere iniziata per via venosa allo scopo di garantire concentrazioni sicure a livello ematico e tissutale. Quando le condizioni del paziente lo consentono è utile passare alla via orale.

Il trattamento di supporto con ossigeno, liquidi endovenosi, la fisioterapia respiratoria è simile a qualunque altra polmonite tipica.

Infezioni da *Chlamydia trachomatis*

Per completezza vengono riportate le infezioni da *Chlamydia trachomatis* che hanno una certa importanza in pediatria.

Tabella 5 Antibiotici utili nella polmonite atipica.

Antibiotico	Dosaggio	Mycoplasma pneumoniae	Chlamydia trachomatis	Chlamydia pneumoniae	Legionella pneumophila	Indicata nei bambini
Eritromicina	30-50 mg/kg/die ogni sei ore	+	+	+	+	Si
Azitromicina	10-20 mg/kg una volta al dì per tre giorni **	+	+	+	+	Si
Claritromicina	15 mg/kg/die due volte al dì	+	+	+	+	Si*
Roxitromicina	5-10 mg/kg/die due volte al dì	+	+	+	+	Si*
Tetraciclina	20-30 mg/kg/die ogni 6 ore	+	-	+	+	No
Doxiciclina	2-5 mg/kg/die due volte al dì	+	-	+	+	No
Ciprofloxacina	10-20 mg/kg/die due volte al dì	+	+	+	+	No
Levofloxacina	7,5 mg/kg/die una volta al dì	+	+	+	+	No

+, usato; -, mai usato; *, no sotto i due anni, no in gravidanza

**, da ripetere eventualmente per due o tre settimane

Tracoma

Nelle aree endemiche per tracoma, la prima infezione avviene in epoca neonatale e può persistere per numerosi anni. Anche se la prima infezione tende a risolversi spontaneamente negli anni si hanno frequenti reinfezioni o superinfezioni batteriche.

Nelle aree endemiche il serbatoio principale sono i bambini infetti. La trasmissione avviene principalmente per contatto mano-occhio tra bambini o loro assistenti.

Trattamento

I fattori igienici giocano un ruolo determinante per impedire la trasmissione.

I trattamenti topici hanno effetto marginale, perché non eliminano le clamidie presenti nel naso, nel faringe e nel grosso intestino.

La terapia sistemica deve essere presa sempre in considerazione anche nelle forme lievi.

Farmaci di scelta sono stati sempre considerati la doxiciclina e l'eritromicina. La prima è controindicata nei bambini e la seconda, pur efficace, presenta problemi di tollerabilità gastrointestinale e scarsa *compliance*.

Importanti risultati sono stati ottenuti con l'azitromicina che ha mostrato risultati paragonabili ad eritromicina ma con tollerabilità ed effetti avversi decisamente minori (22).

Infezioni perinatali

Congiuntivite

La malattia si acquisisce nel passaggio lungo il canale del parto di madri infette.

I nati da madri infette sviluppano congiuntivite tra il 22 ed il 44% dei bambini e circa il 60% ha un'evidenza sierologica dell'infezione. Il periodo di incubazione è di solito di 6-12 giorni ma occasionalmente può arrivare a 6 settimane.

Polmonite

Si verifica nell'11-20% dei neonati da madri infette. I bambini diventano sintomatici prima delle otto settimane di vita. La congiuntivite è associata nel 50% circa dei casi.

Terapia

Il trattamento topico della congiuntivite non è raccomandato sia per l'applicazione nel neonato sia perché non eradica le localizzazioni extraoculari

le quali predispongono alle riacutizzazioni ed alla polmonite.

Il trattamento sistemico raccomandato è eritromicina 50 mg/kg diviso in quattro somministrazioni die per 10-14 giorni. Spesso il trattamento va ripetuto.

Compliance

Nelle infezioni da patogeni atipici caratterizzate da una durata maggiore della terapia, la *compliance* del paziente alla terapia o più semplicemente quella che viene definita *compliance*, è un fattore che nel determinare il rendimento terapeutico assume notevole importanza (23, 24). I fattori che la possono influenzare sono molti (Tabella 6).

Tabella 6 Fattori che influenzano la compliance.

Legati al farmaco
Palatabilità (sciroppi, sospensioni orali)
Numero di somministrazioni/die
Durata della terapia
Effetti avversi
Legati al medico
Attenzione nell'esame del paziente
Accurata spiegazione della terapia al paziente
Legati al paziente
Percezione del livello di gravità della malattia
Livello di fiducia nel medico
Livello di fiducia nella terapia

Questi fattori possono essere legati sia al farmaco che al medico e al paziente.

In questo contesto ne vengono considerate solo alcune legate per lo più al farmaco.

Palatabilità delle somministrazioni orali

È un fattore che vale prevalentemente in pediatria. Il sapore di una preparazione antibiotica influenza sicuramente il grado di accettabilità da parte del piccolo paziente e determina ansia nel genitore/tutore che ha la responsabilità della somministrazione.

Esistono studi interessanti e curiosi che hanno valutato in termini di sapore, odore, consistenza e retrogusto le varie preparazioni di antibiotici ad

uso pediatrico. Per quanto riguarda i macrolidi il *grading* di accettabilità è eritromicina > azitromicina > claritromicina.

Numero di somministrazioni die

Il numero di somministrazioni die influenza sicuramente la *compliance* del paziente. Alcuni studi hanno messo in evidenza come la *compliance* si riduce progressivamente in modo inversamente proporzionale al numero di assunzioni che il paziente deve fare durante la giornata (25). La mancata assunzione di una o più dosi non si riflette solo sull'esito clinico della terapia ma può essere responsabile della mancata eradicazione del germe con aumentato rischio di ricadute. Un altro effetto negativo del "saltare" una o più dosi può essere responsabile dell'insorgenza di resistenze. Infatti, l'assenza di concentrazioni utili di antibiotico per un periodo prolungato consente la ricrescita dei patogeni. Ovviamente i batteri che ricrescono sono quelli rimasti vivi in seguito alla somministrazione precedente, che sono ovviamente quelli meno suscettibili. Se il fenomeno si ripete più volte è possibile che alla fine del trattamento rimangano nel paziente germi totalmente resistenti. Appare evidente che farmaci che consentono un minore numero di somministrazioni die riducono il rischio di non assumerne una o più.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali, infine, oltre a determinare danno nel paziente sono un elemento molto importante nel determinare la *compliance*. Il paziente con vertigini, nausea, vomito, pirosi, diarrea, etc.

indotti dal trattamento in corso, tende, infatti, a ridurre le somministrazioni o ad abbandonare la terapia non appena i sintomi sono accettabili. Il problema è ancora più evidente in pediatria, dove la somministrazione della terapia è di norma affidata al genitore o comunque ad un altro.

Gli effetti collaterali gastrointestinali sono tra quelli più diffusi e meno accettabili da parte del paziente.

Durata del trattamento

Un altro aspetto che può influenzare la *compliance* è sicuramente la durata della terapia.

Il problema è di grande rilevanza clinica in patologie non infettive come le patologie cardiovascolari o neuro-psicologiche, dove le terapie devono essere prolungate anche per diversi anni. Nelle patologie infettive la terapia è di solito breve, ma anche in questo ambito la durata può avere importanza. Nella *tabella 7* vengono riportati gli schemi posologici di eritromicina, azitromicina e claritromicina. Come si può vedere la piena efficacia di eritromicina per una durata di 14 o 21 giorni si ottiene con 56 o 84 dosi (4 dosi per giorno), mentre la stessa efficacia si può ottenere con 28 o 42 dosi di claritromicina (due dosi per giorno) e solo 6 o 9 dosi di azitromicina (una dose al giorno per tre giorni consecutivi alla settimana) che per la sua particolare farmacocinetica, con tre giorni di terapia, mantiene concentrazioni utili contro gli atipici per oltre 7 giorni.

Aspetti farmacoeconomici

Il costo economico dei trattamenti antinfettivi ha assunto negli ultimi anni un'importanza sempre

Tabella 7 Confronto tra schemi posologici di macrolidi ad efficacia paragonabile.					
Antibiotico	Dosaggio	Frequenza (per giorno)	Durata giorni	Durata efficacia	Numero totale di dosi
Eritromicina	30-50 mg/kg/die ogni sei ore	4	14-21	14-21	56-84
Azitromicina	10-20 mg/kg unum/die per tre giorni da ripetere per due o tre settimane	1	6-9	14-21	6-9
Claritromicina	15 mg/kg/die due volte al dì	2	14-21	14-21	28-42

Tabella 8 Aspetti farmacoeconomici.

Antibiotico	Dosaggio	Efficacia alle dosi consigliate	Costo per una settimana di terapia*	Compliance	Effetti collaterali G.I.
Eritromicina	30-50 mg/kg/die ogni sei ore	+++	10,03 €	-/+	+++
Azitromicina	10-20 mg/kg unum/die per tre gg. da ripetere event. per due o tre settimane	+++	22,09 €	+++	+
Claritromicina	15 mg/kg/die due volte al di	+++	33,81 €	+	++
* per bambini fino a 23 kg di peso G.I.= Gastrointestinali					

crescente. Ci si continua ad interrogare sui costi dei trattamenti e sul reperimento delle risorse. Questo tipo di approccio non deve far dimenticare che fine ultimo della terapia è la cura del paziente. Questo fine, in ogni caso, deve essere ottenuto senza spreco di risorse.

L'obiettivo della razionalizzazione dei costi passa attraverso l'identificazione dei costi totali di una terapia in rapporto ai benefici ottenuti e alla definizione del valore relativo di una terapia rispetto alle altre, appare evidente che è il rendimento terapeutico che determina l'utilità sociale di un farmaco, ed i costi vanno comparati tra terapie con rendimento identico.

Da punto di vista economico è importante osservare che molecole considerate equivalenti per efficacia da varie Linee Guida, consumano risorse in modo differente. Considerando i costi non solo limitati all'acquisizione del farmaco ma estesi all'impiego di materiali e personale per la loro gestione appaiono differenze importanti (Tabella 8).

I farmaci che si somministrano una volta al giorno e che garantiscono l'eradicazione dell'infezione con l'utilizzo di una singola confezione appaiono sicuramente economicamente più favorevoli.

Conclusioni

L'approccio alla terapia antibiotica è cambiato notevolmente negli ultimi anni sia per il medico che per il paziente. Agli inizi dell'era antibiotica la

terapia veniva seguita con grande attenzione sia per la novità in sé sia perché venivano trattate solo le infezioni più gravi. Negli anni a seguire la ricerca ha messo a punto sempre più antibiotici potenti e di facile impiego. Vengono trattate con successo quasi tutte le infezioni batteriche, per cui gli operatori sanitari ed i pazienti hanno acquisito grande confidenza con questi farmaci con il rischio di sottovalutarne i principi alla base del loro impiego.

Molti pazienti ricorrono con leggerezza agli antibiotici non attenendosi con scrupolo alle indicazioni del medico curante spesso per la complessità degli schemi posologici.

A sua volta il curante dovrebbe scegliere la terapia non solo sulla scorta delle caratteristiche di efficacia ma anche in base alla tipologia del paziente, e dare a lui informazioni precise, in modo che il farmaco abbia la massima accettabilità.

L'efficacia di un antimicrobico, risultante dalla sua attività antibatterica intrinseca e dalla sua capacità di raggiungere la sede di infezione, sono solo un aspetto della terapia antibiotica. Per ottenere un adeguato rendimento terapeutico, accanto ad una buona efficacia, ci deve essere una buona *compliance*. Nella scelta dell'antibiotico il medico dovrebbe quindi considerare altri aspetti, quali il numero di somministrazioni die, la tollerabilità, la durata del trattamento, la palatabilità e la maneggevolezza dell'assunzione della dose. Tutto questo non tralasciando aspetti legati al costo della terapia.

Bibliografia

1. Swartz MN. *Approach to the patient with pulmonary infections*. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al (eds). "Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders". Vol 2, 3rd. New York: McGraw Hill 1996; 1905-1937.
2. Mak H. *Mycoplasma pneumoniae infections*. In: Hilman BC (ed). "Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment". Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1993; 282-285.
3. Kurashi NY, Al-Hamdan A, Ibrahim EM, et al. *Community acquired acute bacterial and atypical pneumonia in Saudi Arabia*. Thorax 1992; 47: 115-118.
4. Staugas R. *Secondary bacterial infections in children with proved mycoplasma pneumonia*. Thorax 1985; 40: 546-548.
5. Toikka P, Juven T, Virkki R, et al. *Streptococcus pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae co-infection in community acquired pneumonia*. Arch Dis Child 2000; 83: 413-414.
6. Mufson MA. *Mycoplasma, chlamydia and atypical pneumonias*. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al (eds). "Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders". Vol 2, 3rd. New York: McGraw Hill 1996; 1905-1937.
7. Jacobs E. *Clinical diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: A critical review of current procedures*. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1): S79 - S82.
8. Marrie TJ, Grayston JT, Wang S, Kuo C. *Pneumonia associated with the TWAR strain of chlamydia*. Ann Int Med 1987; 106: 507-511.
9. Hermann B, Salih MAM, Yousif BE, et al. *Chlamydial etiology of acute lower respiratory tract infections in children in Sudan*. Acta Pediatr 1994; 83: 169-172.
10. Tagel MAM, Kogsan R, Rojas P, et al. *Diagnosis of Chlamydia pneumoniae in community-acquired pneumonia in children in Chile*. Acta Pediatr 2000; 89: 650-653.
11. 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.
12. Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, et al. *An epidemic of a pertussis-like illness caused by Chlamydia pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 271-275.
13. Mulazimoglu L, Yu VL. *Legionella infection*. In: Fauc AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (eds). "Harrison's Principles of Internal Medicine". 14th Edn. New York: McGraw Hill 1998; 928-932.
14. Chang FY, Yu VL. *Legionella infection*. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). "Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders". Vol 2, 3rd. New York: McGraw Hill 1996; 1905-1937.
15. Levy I, Rubin LG. *Legionella pneumonia in neonates: A literature review*. J Perinatol 1998; 18: 287-290.
16. Joseph CA, Harrison TG, Llijic-Car D, Bartlett CL. *Legionnaires' disease in resident of England and Wales: 1997*. Commun Dis Public Health 1998; 1: 252-258.
17. Guay DRP. *Macrolide antibiotics in pediatric Infectious Diseases*. Drugs 1996; 51: 515-536.
18. Mandell GL, Petri WA. *Antimicrobial agents*. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds). "Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics" 9th edn. New York: McGraw Hill 1996; 1057-1072.
19. Martin SJ, Unjg R, Garin CG. *A risk benefit assessment of levofloxacin in respiratory skin and skin structure, and urinary tract infection*. Drug Saf 2001; 24: 199-222.
20. Roblin PM, Kutlin A, Reznik KT, Hammer-Schlag MR. *Activity of grepafloxacin and other fluoroquinolones and newer macrolides against recent clinical isolates of Chlamydia pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: 181-184.
21. Socan M. *Treatment of atypical pneumonia with azitromicina: Comparison of a 5-day and a 3-day course*. J Chemother 1998; 10: 64-68.
22. Mabey D, Solomon A. *The effect of antibiotic treatment on active trachoma and ocular Chlamydia trachomatis infection*. Expert Review of Anti-infective Therapy 2003; 1 (2): 209-216.
23. Bond WS, Hussar DA. *Detection methods and strategies for improving medication compliance*. Am J Hosp Pharm 1991; 48 (9): 1978-1988.
24. Hussar DA. *Importance of patient compliance in effective antimicrobial therapy*. Pediatr Infect Dis J 1987; 6 (10): 971-975.
25. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al. *The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance*. Arch Intern Med 1990; 150 (9): 1881-1884.

Il sito della SIMRI è on-line

Salvatore Tripodi¹ - Umberto Pelosi²

¹ U.O. Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma

² Clinica Pediatrica, Università di Cagliari

In occasione del Congresso Nazionale SIMRI che si è tenuto a Roma dal 18 al 21 giugno 2003, è stato ufficialmente presentato il sito web della Società. L'utilizzo di Internet e delle moderne tecnologie informatiche è oramai diventato uno strumento indispensabile d'aggiornamento, formazione e comunicazione, in particolar modo per i membri di una società scientifica. È, pertanto, legittima la soddisfazione per la messa *on-line* del sito in tempi molto brevi e per questo un particolare ringraziamento va alla TemaSalute S.R.L., che è la società informatica che lo gestisce.

Di seguito saranno illustrate le principali funzioni di detto sito, sottolineando, però, che il sistema migliore per valutarlo è quello di visitarlo e navigarci direttamente.

L'indirizzo Internet è **www.simri.it**. L'home page è caratterizzata dal logo della Società, cliccando sul pulsante "entra" si accede alla videata di *login* (foto sotto) dove inserire il proprio nome, cognome e *password*: tutti coloro che sono già soci della SIMRI possono digitare il proprio nome e cognome negli appositi spazi e la *password* "simri" per il primo accesso, come viene spiegato cliccando sul pulsante a fianco del *banner* lampeggiante con la scritta

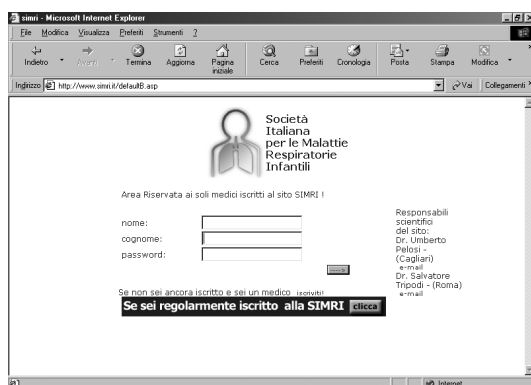
"Se sei regolarmente iscritto alla SIMRI". A questo punto cliccando la freccia verde si entra nel sito vero e proprio dove il socio viene invitato a completare i propri dati personali compresa la *password*, che potrà scegliere a piacere. Come per tutte le *password* è importante memorizzarla per ogni successivo accesso, ma sarà possibile, se lo si desidera, modificarla in seguito, come eventualmente anche gli altri dati, grazie alla funzione "profilo personale" individuabile nell'apposito menu grazie a questo simbolo grafico:



È assolutamente necessario completare tutti i dati, in particolare scrivendo nell'apposito spazio la propria e-mail, ovvero sia l'indirizzo di posta elettronica, così sarà possibile essere tempestivamente informati di tutte le iniziative della Società e si potrà comunicare con tutti gli altri soci (funzione *mailing-list*). Per attivare l'iscrizione alla *mailing-list*, bisogna selezionare, alla fine del modulo dei dati personali, l'opzione "iscrivimi". Con tale operazione verrà avviato il proprio programma di posta elettronica con un messaggio con l'indirizzo già impostato da inviare vuoto, senza alcuna scritta aggiunta. Un'altra scelta possibile, che noi consigliamo vivamente, è quella di autorizzare a far apparire i propri dati nella sezione "Chi siamo", in modo da creare un elenco di iscritti, con alcune informazioni eventualmente utili agli altri soci.

Coloro che non sono ancora iscritti alla SIMRI potranno richiedere l'autorizzazione *on-line* all'accesso al sito, scegliendo, sempre nell'home page, l'apposito percorso che comporterà la compilazione dei campi del modulo apposito. Dopo pochi giorni, previa verifica dei dati immessi e della presenza dei requisiti previsti dallo statuto, sarà data diretta comunicazione al richiedente dell'avvenuta autorizzazione.

Ricordiamo che la registrazione *on-line* deve essere confermata, entro un mese, dalla regolare iscrizione



alla Società altrimenti non si acquisiscono i diritti di "socio" e verrà bloccato l'accesso al sito. Per informazioni relative all'iscrizione rivolgersi a:

Rag. Mario Ciocca - Tel 06/4403900 - Fax 06/44250889 - e-mail: fn41840@flashnet.it

Sempre nella pagina di *login* c'è la possibilità di mandare un'e-mail ai responsabili scientifici del sito (gli autori di queste note): sollecitiamo tutti i soci a segnalare ogni possibile disfunzione e/o ad inviare qualunque eventuale suggerimento, proprio al fine di eliminare gli inevitabili errori e di rendere sempre più funzionale, efficiente ed utile il sito.

Home page

Entrati nella schermata principale si noterà che in alto, a fianco al logo della Società, c'è un *banner* con delle scritte mobili che si possono selezionare e che conducono ad altre pagine. Al di sotto sono elencate tutte le voci di menù delle varie funzioni disponibili, mentre nella zona centrale appariranno, di volta in volta, le notizie e/o le comunicazioni da sottoporre all'attenzione dei soci.

Voci del menù

Saluti del Presidente: sotto questa voce sono riportate le comunicazioni del Presidente.

Chi siamo: come già detto è l'elenco dei soci, con recapiti di lavoro, e-mail, telefono ed interessi specifici. In questa sezione compariranno solo coloro che ne hanno dato esplicita autorizzazione nel profilo personale.

Rivista on-line: si spera di poter attivare in breve tempo un *link* al sito dell'Editore della Rivista di *Pneumologia Pediatrica* in modo da poter avere gli articoli in *full-text*, così sarà possibile, con un apposito motore di ricerca, trovare gli argomenti desiderati tramite parole chiavi (nome autore, argomento, etc.).

Congressi: sezione dedicata non solo a segnalare i prossimi incontri, ma anche ad ospitare le relazioni *full-text* di alcuni congressi e, cosa abitualmente rara, anche le relative diapositive, messe a disposizione dagli autori. Il primo congresso di cui verranno riportate le diapositive della gran parte delle relazioni (a tal proposito si ringraziano i relatori che ne hanno autorizzato la pubblicazione) è proprio quello nazionale della Società tenutosi a

Roma. Sarà possibile ricercare una singola relazione semplicemente selezionando il congresso, l'anno, l'autore oppure una parola del titolo. Le diapositive sono state trasformate in immagini non modificabili e con sullo sfondo la scritta "SIMRI", in modo da tutelare il copyright degli autori.

Download: in questa sezione sarà raccolto tutto il materiale, come quello congressuale di cui al punto precedente, ed altro direttamente scaricabile dal sito. Cliccando sul nome dell'argomento d'interesse si aprirà la finestra di Windows, che permetterà di selezionare la cartella dove salvare il file.

Il Direttivo: sono riportati i nomi dell'attuale Presidente, dei membri del Consiglio Direttivo, del Tesoriere, dei Revisori dei Conti e del Direttore Scientifico della rivista *Pneumologia Pediatrica*, con i relativi recapiti, compresa l'e-mail, per ogni eventuale comunicazione.

Statuto: sarà riportato lo statuto della Società.

Gruppi di studi: in questa pagina sono presenti quelli attualmente attivi. Sono elencati con il titolo del gruppo e con il nome del coordinatore ed il relativo indirizzo e-mail. Cliccando sul titolo si entra nella relativa sezione dove sono riportati i *link* all'organigramma, agli scopi, all'attività del gruppo. Per iscriversi basta selezionare la voce "voglio iscrivermi" e nel giro di qualche giorno il *webmaster* provvederà ad abilitare la richiesta. Una volta iscritti al gruppo sarà possibile vedere i messaggi archiviati, cercare un vecchio messaggio, per titolo o testo contenuto, o scriverne uno nuovo. Sarà possibile inserire anche questionari e database per le finalità ritenute utili dal gruppo. Crediamo che l'uso di questo servizio possa essere fondamentale per la sopravvivenza e l'attività dei gruppi di studio, consentendo di superare le difficoltà di comunicare ed incontrarsi.

Mailing-list: per indirizzare un messaggio a tutta la *mailing-list* basta utilizzare l'indirizzo **medici@simri.it**. Lo si può fare anche direttamente dalla pagina della *mailing-list* cliccando sull'indirizzo prima riportato. La *mailing-list* è libera, cioè non è moderata da alcuno, ma si affida all'educazione e al rispetto della *netiquette* (net + etichette = regole di comportamento in rete) da parte degli utilizzatori. Una di queste norme di "buona educazione" è quella di segnalare sempre

la data, l'oggetto della lettera e il nome e sede di chi scrive. Riteniamo che tale strumento sia uno dei più importanti per la crescita della Società, consentendo un continuo scambio di informazioni, domande, richieste di consulenza e collaborazione tra colleghi che hanno gli stessi interessi.

Link utili: sono indicati una serie di collegamenti preziosi per chi si occupa di allergologia e pneumologia pediatrica, in gran parte tratti dal corso "*Internet e malattie allergiche e respiratorie pediatriche*" creato da Giuseppe Pingitore e Salvatore Tripodi ed edito in CD e distribuito gratuitamente dalla Merck-Sharp & Dhome.

Sponsor: in questa sezione saranno elencate le industrie che contribuiranno alla sopravvivenza e crescita del sito. La filosofia che vorremmo fosse alla base della collaborazione con le ditte è che esse forniscano servizi utili ai soci (per es. pubblicazioni *on-line*, accesso ad articoli *full-text*, etc.).

Il sito web della SIMRI è ai suoi inizi, ma grazie alla partecipazione attiva di tutti, che è caldamente sollecitata, con l'apporto d'idee, suggerimenti, consigli e, ovviamente, anche critiche, potrà diventare un validissimo strumento per la crescita di ognuno di noi e della Società stessa.

Buona navigazione a tutti!

Congressi

Congresses

SETTEMBRE 2003

2nd Probiotics, Prebiotics & New Foods

Roma 7 - 9 settembre 2003

Segreteria organizzativa:

Idea Congress Srl

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

WAO Congress - XVIII ICACI

Vancouver (Canada) 7 - 12 settembre 2003

Segreteria organizzativa:

WAO World Allergy Organization IAACI

Tel. +1 414 - 276 1791

Fax +1 414 276 3349

E-mail congress@worldallergy.org

13th ERS Annual Congress

Vienna (Austria) 27 settembre - 1 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

ERS Headquarters

1, boulevard de Grancy,

CH - 1006 Lausanne Switzerland

Tel. +41 21 613 02 02

Fax +41 21 617 28 65

E-mail info@ersnet.org

<http://www.ersnet.org>

OTTOBRE 2003

Corso teorico-pratico di endoscopia delle vie aeree in età pediatrica

Viterbo 13 - 15 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

Fabio Midulla - Istituto Clinica Pediatrica

Università di Roma "La Sapienza"

Tel. 06.49979332

E-mail midulla@uniroma1.it

Vito Briganti - Chirurgia Pediatrica Ospedale "San Camillo" Roma

Tel. 06.58704437

E-mail vito briganti@virgilio.it

Segreteria organizzativa:

Parker Viaggi Srl,

Julia Caresta,

Tel 0761.344090

E-mail info@parkerviaggi.it

La Bronchiolite nel Bambino, tra Dubbi e Certezze

Udine 18 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

Mario Canciani, Lolita Fasoli - Cattedra di Pediatria

Maura Mesaglio - Infermiera Coordinatrice

Tel. 0432.559244/1

Fax 0432.559258

E-mail mario.kanzian@med.uniud.it

NOVEMBRE 2003

Novità in Tema di Pneumologia e Allergologia Pediatrica

Genova 7 - 8 novembre 2003

Segreteria scientifica:

Giovanni A. Rossi, Primario Unità Operativa

Complessa di Pneumologia,

Istituto "G. Gaslini"

Tel. 010.5636547/8

Fax 010.3776590

E-mail giovannirossi@ospedale-gaslini.ge.it

Segreteria organizzativa:

Idea Congress S.r.l.

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

Nuove frontiere nella diagnosi e nel trattamento delle malattie polmonari del bambino

Napoli 27 - 29 novembre 2003

Segreteria organizzativa:

JGC S.r.l.

Tel. 081.2296881

Fax 081.3722158

E-mail jgcon@tin.it

Per il programma vedere la pagina seguente.

22° Congresso nazionale di antibiotico-terapia in età pediatrica

Milano 13 - 14 novembre 2003

Segreteria scientifica:

Clinica pediatrica, Università di Milano

Tel. 02.57992498

Fax. 02.50320226

Segreteria organizzativa:

M.C.A. Events S.r.l.

Tel. 02.34934404

Fax 02.34934397

Napoli, 27-29 Novembre 2003

Nuove frontiere nella diagnosi e nel trattamento delle malattie polmonari del bambino

Presidente del congresso:

- Prof. Armidio Rubino, Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

Coordinamento scientifico:

- Dott.ssa Valeria Raia, Dott.ssa Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

GIOVEDÌ 27 NOVEMBRE 2003

- **15.00** - Registrazione dei Partecipanti
- **15.30 - Ricordo del Prof. Maurizio Miraglia Del Giudice**
F. Rossi - Preside della Seconda Università di Napoli
A. Rubino - Preside dell'Università "Federico II" di Napoli
A.F. Capristo - Seconda Università di Napoli, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria Infantile
R. Di Toro - Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Pediatria
- **16.10 - La figura del docente in pneumologia pediatrica**
G.R. Burgio - Università degli Studi di Pavia, Policlinico "San Matteo", Clinica Pediatrica
"Update" su malattie allergiche ed asma
Presidente: A. Rubino (Napoli)
Moderatori: G. Andria (Napoli), A. Ugazio (Roma)
- **16.30 - Dalla ricerca alla terapia dell'asma**
L. Fabbri (Modena)
- **17.00 - Ruolo dei superallergeni nella patogenesi delle malattie allergiche**
G. Marone (Napoli)
- **17.30 - Discussione**
- **18.00 - Lettura: Nuove prospettive di diagnosi e terapia delle malattie genetiche**
A. Ballabio (Napoli)
- **18.30 - Cocktail di benvenuto**

VENERDÌ 28 NOVEMBRE 2003

La fibrosi cistica come modello di transizione dall'infanzia all'età adulta

Presidente: F. Salvatore (Napoli)

Moderatori: F. de Benedictis (Ancona), F. Rengo (Napoli)

- **9.00 - Dall'analisi del genotipo all'espressione del fenotipo del paziente con fibrosi cistica**
G. Castaldo (Isernia)

- **9.20 - Farmaci antinfiammatori "emergenti" in fibrosi cistica: una nuova strategia terapeutica?**
V. Raia (Napoli)

- **9.40 - La ventilazione non invasiva nelle malattie polmonari croniche**
C. Braggion (Verona)

- **10.00 - Discussione**

- **10.15 - Coffee break**

"Update" sulle infezioni polmonari

Presidente: S. Auricchio (Napoli)

Moderatori: A. Barbato (Padova), M. Sofia (Napoli)

- **10.45 - La tubercolosi polmonare: un problema riemergente**
C. Saltini (Roma)

- **11.05 - La malattia polmonare nel bambino con deficit congenito dell'immunità**
C. Pignata (Napoli), F. Santamaria (Napoli)

- **11.25 - Dall'eziologia alla terapia delle polmoniti di comunità nel bambino**
A. Guarino (Napoli)

- **11.45 - Discussione**
Discussione caso clinico

- **12.00 - Un caso complesso di polmonite**
E. Bruzzese (Napoli), G. Di Mauro (Aversa - CE)

- **13.30 - Colazione di lavoro**

- **15.00 - Esercitazioni**
(I partecipanti saranno suddivisi in due gruppi ed a rotazione parteciperanno alle esercitazioni previste):

Gruppo A

Il laboratorio di bio-fisiopatologia respiratoria

E. Baraldi (Padova)

- La funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante
- La spirometria e il test da sforzo
- I biomarkers nell'aria espirata

Gruppo B**Le tecniche di immagine nella diagnostica delle malattie polmonari del bambino**

H. Dolezalova (Napoli), L. Brunese (Napoli), L. Camera (Napoli)

- La radiografia standard
- La tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone
- Valutazione interattiva di casi clinici

- **16.30 - Coffee break**

- **17.00 - Esercitazioni**

Gruppo B**Il laboratorio di bio-fisiopatologia respiratoria**

E. Baraldi (Padova)

- La funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante
- La spirometria e il test da sforzo
- I biomarkers nell'aria espirata

Gruppo A**Le tecniche di immagine nella diagnostica delle malattie polmonari del bambino**

H. Dolezalova (Napoli), L. Brunese (Napoli), L. Camera (Napoli)

- La radiografia standard
- La tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone
- Valutazione interattiva di casi clinici

SABATO 29 NOVEMBRE 2003

Dal wheezing all'asma difficile

Presidente: G. Marone (Napoli)

Moderatori: A.L. Boner (Verona), G.A. Rossi (Genova)

- **9.00 - Il lattante con wheezing ricorrente: sarà vero asma?**

F. de Benedictis (Ancona)

- **9.20 - La prevalenza dell'asma nel bambino: dall'indagine epidemiologica alla realtà**

R. Ronchetti (Roma)

- **9.40 - La prevenzione dell'asma**

A. Boner (Verona)

- **10.00 - L'asma difficile nel bambino**

A. Barbato (Padova)

- **10.15 - Discussione**

- **10.30 - Coffee break**

- **11.00 - Non-invasive markers of lung inflammation**

P.J. Barnes (London UK)

Discussione caso clinico

- **12.00 - Un caso complesso di asma bronchiale**

E. Baraldi (Padova), P. Siani (Napoli)

- **13.30 - Chiusura dei lavori**



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e Nome _____

Luogo e data di nascita _____

Domicilio (via/piazza) _____

CAP _____

Città _____

Prov. _____

Regione _____

Sede di lavoro _____

Reparto _____

Indirizzo _____

Recapiti telefonici: Casa _____

Studio _____

Fax _____

Ospedale _____

Cellulare _____

e-mail _____

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

☐ Universitario

☐ Ospedaliero

☐ Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

☐ Professore Ordinario

☐ Professore Associato

☐ Ricercatore

☐ Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

☐ Dirigente di 2° Livello

☐ Dirigente di 1° Livello

☐ Altro _____

DESIDERO, INOLTRE, ESSERE ISCRITTO AI SEGUENTI (MASSIMO 2) GRUPPI DI LAVORO:

☐ Allergologia

☐ Disturbi respiratori nel sonno

☐ Educazione

☐ Endoscopia bronchiale e delle urgenze respiratorie

☐ Fisiopatologia respiratoria

☐ Riabilitazione respiratoria

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**



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, in inglese;
- 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, Kostovics 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 standards riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
35128 Padova
barbato@pediatria.unipd.it

INFORMAZIONI

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA"
Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

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 C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

