

Polmonite acquisita in comunità: quali novità?

Community-acquired pneumonia: is there any news?

Maria Elisa Di Cicco^{1,2}, Pasquale Comberiati^{1,2}, Massimo Pifferi¹, Diego Peroni^{1,2}

1 U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

Corrispondenza: Maria Elisa Di Cicco **e-mail:** maria.dicicco@unipi.it

Riassunto: La polmonite acquisita in comunità (CAP) rappresenta ancora oggi la principale causa di morte nei bambini di età <5 anni nei paesi in via di sviluppo e una delle cause più comuni di ricovero nei bambini nei paesi industrializzati. Nonostante la frequenza di questa patologia, ad oggi molti bambini continuano a non ricevere una diagnosi precoce e/o trattamenti adeguati. Per quanto riguarda la diagnosi, la radiografia del torace dovrebbe essere utilizzata solo nei casi più gravi per escludere eventuali complicanze. Anche l'ecografia del torace può essere di supporto in fase diagnostica e, nonostante molti limiti, è un valido strumento per il *follow-up*, oltre che per ottenere degli indici prognostici. Tra i *biomarker*, la procalcitonina rimane l'unico parametro che può orientare il clinico sull'eziologia della CAP, ma negli ultimi vent'anni le metodiche molecolari applicate a campioni delle vie aeree superiori hanno rivoluzionato la diagnosi eziologica, permettendo di comprendere che la principale causa delle CAP sono i virus, contrariamente a quanto si riteneva in passato. Tuttavia, tali metodiche non consentono di distinguere le infezioni acute dalle colonizzazioni delle alte vie aeree, ma la trascrittomiche permetterà, nel prossimo futuro, di chiarire questi aspetti. Ad oggi, in considerazione della prevalenza ridotta dei serotipi di pneumococco resistenti alle penicilline, le linee guida internazionali, sebbene basate su evidenze di scarsa qualità, restano l'opzione migliore per il trattamento della CAP in età pediatrica.

Parole chiave: CAP, polmonite acquisita in comunità, multiplex PCR, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, VRS, rinovirus.

Summary: Community-acquired pneumonia (CAP) is still the leading cause of death in children aged <5 in developing countries and one of the most common causes of hospitalization in children in industrialized countries. Despite the frequency of this pathology, many children do not receive early diagnosis and/or adequate treatments. As for the diagnosis, chest radiography should only be used in the most severe cases to rule out complications. Lung ultrasound can help confirming the diagnosis and, despite many limitations, is a useful tool during the follow-up as well as in identifying prognostic indexes. Among the biomarkers, procalcitonin remains the only parameter that can guide the clinician on the etiology of CAP. In the last twenty years molecular techniques applied to upper airway samples have showed us that viruses are the main cause of CAP, as opposed to what was believed in the past. However, these methods do not allow to distinguish acute infections from colonization of the upper airways, but in the near future transcriptomics will clarify these aspects. To date, considering the reduced prevalence of penicillin-resistant pneumococcal serotypes, international guidelines, although based on poor quality evidence, remain the best option for the treatment of CAP in childhood.

Keywords: CAP, community-acquired pneumonia, multiplex PCR, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, RSV, rhinovirus.

LA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ, UN ARGOMENTO SEMPRE ATTUALE

Con “polmonite acquisita in comunità” (CAP) si intende la presenza di segni e sintomi di polmonite in un soggetto precedentemente sano, riferibili ad una infezione acquisita al di fuori dell'ambito ospedaliero. La CAP rappresenta ancora oggi la principale causa di morte nei bambini di età <5 anni nei paesi in via di sviluppo e una delle cause più comuni di ricovero nei bambini nei paesi industrializzati, ma è necessario sottolineare che negli ultimi dieci anni si è assistito a una progressiva riduzione della sua incidenza fino a circa il 25% in meno dei casi a livello mondiale, principalmente per la diffusione dei vaccini anti-*Haemophilus influenzae* tipo B e anti-pneumococcico (1-2). Nonostante la frequenza di questa patologia, le raccomandazioni internazionali sono basate su evidenze di scarsa qualità (3-5) e molti bambini continuano a non essere sottoposti alle procedure diagnostiche e ai trattamenti appropriati. In particolare,

la disomogeneità dei trattamenti antibiotici impiegati nella gestione di questi bambini li pone a rischio di sviluppo di effetti avversi da farmaci, senza contare le ricadute in termini di costi e, ancor più importante, il rischio di sviluppo di antibioticoresistenza (6).

LA DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE

La diagnosi della polmonite è sostanzialmente clinica (3-4). Tuttavia, l'esame obiettivo non consente sempre di riconoscere precocemente la CAP, dal momento che le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e possono non essere sempre evidenti. I sintomi più frequenti della CAP all'esordio sono, infatti, la tosse e la febbre, seguite dall'inappetenza e dalla dispnea (2). Nonostante ciò, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attribuiscono un valore diagnostico alla tachipnea in età prescolare (FR ≥ 60 atti/min sotto ai 2 mesi di vita, ≥ 50 tra i 2 e i 12 mesi e ≥ 40 tra 1 anno e 5 anni d'età), sottolineandone la sensibilità, allo scopo di non mancare la diagnosi di una patologia potenzialmente mortale se diagnosticata tardivamente in un contesto sfavorevole, come quello dei paesi in via di sviluppo (5-6). Le indicazioni dell'OMS devono essere, invece, interpretate con cautela nel mondo occidentale, dove la bronchiolite e il *wheezing* prescolare, di quasi esclusiva origine virale, sono le cause più comuni della tachipnea in questa fascia di età. Se nessun segno o sintomo è strettamente associato alla CAP, la desaturazione e la dispnea hanno un valore diagnostico superiore rispetto alla tachipnea e allo stesso esame obiettivo del torace. Secondo gli autori di una recente revisione, nei contesti in cui la radiografia del torace (Rx) non è disponibile di routine, desaturazione e dispnea possono essere utilizzati per identificare i bambini affetti da CAP, mentre nei contesti in cui la Rx è d'uso comune tali segni possono supportare l'operatore nella scelta di eseguire o meno l'esame radiografico (7).

L'Rx è considerato il *gold standard* per la conferma diagnostica della CAP, ma anche tale indagine ha dei limiti. Infatti, le immagini radiografiche non correlano sempre con i segni clinici, in particolare nei pazienti ambulatoriali e nelle fasi precoci della CAP, in cui possono risultare negative. Inoltre, la refertazione dell'Rx risente della variabilità interoperatore e l'abitudine di non eseguire la proiezione latero-laterale porta a non valutare correttamente alcune aree polmonari a causa della sovrapposizione delle strutture mediastiniche e del diaframma. In considerazione di tutto ciò, le linee guida suggeriscono di limitarne l'esecuzione ai pazienti ospedalizzati o con quadri clinici particolarmente gravi, tali da far supporre la presenza di altre diagnosi o di eventuali complicanze, quali il versamento pleurico, l'empiema o la polmonite necrotizzante (8). Nell'ambito della diagnostica strumentale della CAP, da diversi anni è ormai diventata d'uso comune l'ecografia del torace. Si tratta di una metodica di semplice esecuzione, che non espone il paziente a radiazioni e la cui tecnica si può apprendere in poco tempo (8). Una metanalisi che ha incluso 8 studi per un totale di 795 bambini affetti da CAP ha messo in evidenza come, nonostante l'eterogeneità degli studi analizzati, l'ecografia del torace abbia una sensibilità del 96% e una specificità del 93% nella rilevazione degli addensamenti polmonari (9). L'esame si è confermato quale valido supporto anche e soprattutto per il *follow-up* delle complicanze, come i versamenti e l'empiema (Figura 1), e non solo. Secondo un recente studio italiano, in cui l'ecografia del torace è stata eseguita al momento della diagnosi e 48 ore dopo l'inizio del trattamento in 101 bambini di età compresa tra 1 mese e 17 anni affetti da CAP (13 con CAP complicata), i reperti ecografici rilevati alla diagnosi permettono di individuare le CAP che avranno un decorso complicato (10). Nonostante le sue grandi potenzialità, questa metodica è gravata da molti limiti: oltre alla ben nota operatore-dipendenza e alla mancanza di standardizzazione, l'addensamento deve raggiungere la superficie pleurica e trovarsi a livello di una finestra intercostale perché possa essere rilevato. Non esiste inoltre consenso sulle caratteristiche ecografiche della polmonite interstiziale, né è chiaro il significato di addensamenti e versamenti di piccole dimensioni. Inoltre, le ricadute pratiche non sono chiare, in particolare nei casi in cui l'esame risulti negativo in un quadro clinico suggestivo di CAP (6).

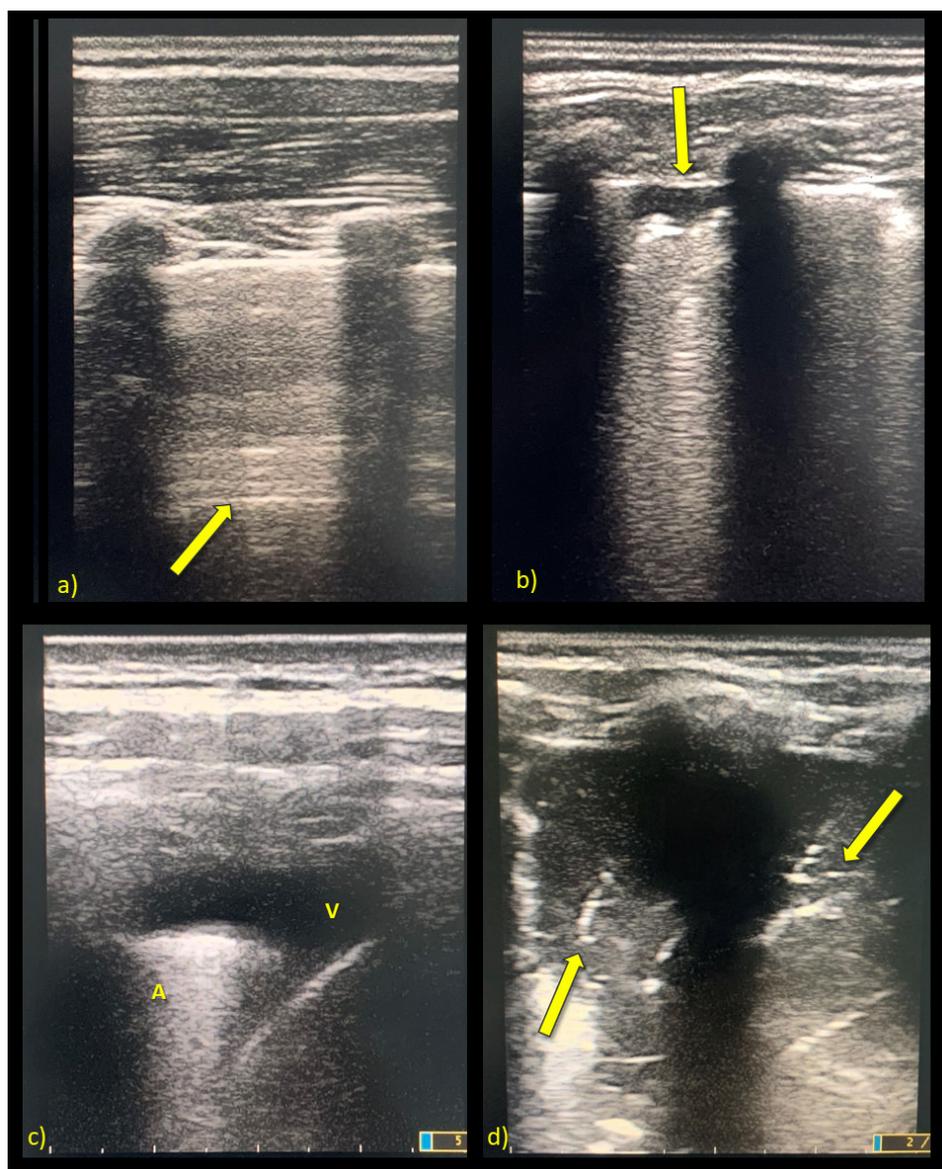


Fig. 1: Esempi di immagini ecografiche del polmone. A) Parenchima polmonare normale con linee A (indicate dalla freccia) e due coni d'ombra proiettati dalle coste. B) Piccolo addensamento ipoecogeno subpleurico. C) Addensamento polmonare iperecogeno (A) con versamento pleurico consensuale, tipicamente anecogeno (V). D) Le frecce indicano i broncogrammi aerei nel contesto di un addensamento polmonare.

THE NEVERENDING STORY: POLMONITE VIRALE O BATTERICA?

Ottenere un'identificazione rapida e precisa dell'agente eziologico della CAP allo scopo di ottimizzare il trattamento, limitando il ricorso agli antibiotici esclusivamente alle forme batteriche e alle coinfezioni virus-batteri, è una sfida ancora aperta per i clinici (8). Gli esami ematici, l'esame obiettivo e le caratteristiche radiografiche, infatti, non permettono di distinguere le forme pneumococciche, atipiche e virali (11). Per poter giungere a una diagnosi di certezza sarebbe necessario analizzare campioni prelevati a livello polmonare, ad esempio mediante biopsia o lavaggio broncoalveolare, che sono però metodiche invasive che non possono essere utilizzate di *routine*. L'espettorato, difficile da ottenere in età pediatrica e gravato da tosse e broncostruzione quando indotto farmacologicamente, non è un valido sostituto, a causa della contaminazione legata al passaggio del muco attraverso le vie aeree superiori (12). Pertanto, le linee guida suggeriscono di eseguire, esclusivamente nei bambini ospedalizzati, l'emocol-

tura, la ricerca dei virus tramite PCR (*Polymerase Chain Reaction*) o immunofluorescenza su campioni prelevati nel nasofaringe e il dosaggio delle IgM e delle IgG per *Mycoplasma* e *Chlamydomphila pneumoniae* in fase acuta e in fase di convalescenza. Per quanto riguarda l'emocoltura, però, negli ultimi anni si è assistito a una riduzione delle batteriemie nei bambini ricoverati per CAP, con una prevalenza del 2.5% (78% dei casi risultano positivi per *Streptococcus pneumoniae*) (13) e, in ogni caso, in considerazione della ridotta resistenza dello pneumococco alle penicilline, l'emocoltura dovrebbe essere limitata ai casi di CAP complicata, allo scopo di identificare le forme non pneumococciche (12).

Per quanto riguarda il ruolo dei *biomarkers* nell'identificazione delle forme batteriche, qualche dato è oggi disponibile per quanto riguarda l'interleuchina (IL)-6. Uno studio appena pubblicato, in cui sono stati valutati i livelli sierici in fase acuta e in fase di convalescenza di IL-6, IL-10, IL-8, chemochina ligando 2 (CCL2) e chemochina 10 con motivo CXC (CXCL10), ha evidenziato che solo nel caso della IL-6 sono rilevabili differenze tra le due fasi in 227 bambini di età <5 anni ricoverati per CAP (14). In particolare, l'IL-6 è risultata marcatamente aumentata al momento del ricovero nei bambini con polmonite pneumococcica. In attesa di ulteriori studi sull'IL-6, ad oggi l'unico *marker* che trova applicazione nella pratica clinica è la procalcitonina (PCT), che nel soggetto sano è indosabile nel siero o presente in concentrazioni estremamente ridotte (<0.1 ng/ml). Sebbene non esista ancora un consenso sui *cut-off*, generalmente si ritiene che valori superiori a 0.5-2 ng/ml permettano di distinguere efficacemente la polmonite batterica dalle altre forme (15). Nello studio di Stockmann et al, che ha coinvolto 532 bambini ricoverati con CAP confermata all'Rx torace (età mediana, 2.4 anni; range interquartile, 1.0-6.3), nei bambini con polmonite tipica i livelli di PCT sono risultati significativamente superiori rispetto alle polmoniti virali o da batteri atipici (16). In particolare, in nessuno dei 120 bambini con PCT <0.1 ng/ml è stato identificato un batterio patogeno, mentre il *cut off* di <0.25 ng/ml è risultato avere un valore predittivo negativo del 96%, una sensibilità dell'85% e una specificità del 45% nell'identificazione dei bambini a rischio ridotto di infezione batterica, in cui si può quindi ragionevolmente evitare di iniziare la terapia antibiotica. Nel 2011 questo approccio è stato utilizzato in 319 bambini con CAP non complicata, non somministrando antibiotici per valori di PCT <0.25 ng/ml, e, laddove il trattamento fosse stato iniziato, gli antibiotici venivano interrotti non appena i valori di PCT fossero scesi sotto a tale soglia (17). In effetti, un numero significativamente inferiore di bambini nel gruppo gestito sulla base della PCT ha iniziato la terapia antibiotica (85.5% *versus* 100%, $p < 0.05$) e la durata del trattamento è risultata significativamente inferiore (5.37 *versus* 10.9 giorni, $p < 0.05$), in assenza di differenze in termini di *outcomes* rispetto al gruppo trattato secondo le linee guida. Uno studio analogo, denominato ProPAED (*Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents*), realizzato su 337 bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni con diagnosi di infezione delle basse vie aeree o CAP in due pronto soccorso, ha confermato che questo *cut-off* permette di ridurre significativamente la durata del trattamento antibiotico (da 6.3 a 4.5 giorni nelle infezioni delle vie aeree inferiori e da 9.1 a 5.7 giorni nella polmonite) (18). Per quanto riguarda le indagini microbiologiche in senso stretto, nelle ultime due decadi le metodiche molecolari hanno segnato l'inizio di una rivoluzione. Fino a quando i virus sono stati identificati solo tramite esame colturale, ricerca degli antigeni e metodi sierologici, si è ritenuto che i batteri fossero la principale causa della CAP in età pediatrica, relegando i virus al 20% dei casi. Oggi, la PCR eseguita su campioni prelevati a livello delle vie aeree superiori ha quasi completamente rimpiazzato queste metodiche per la maggiore sensibilità, rapidità e abilità di riconoscere virus difficili da far crescere in coltura, dimostrando che i principali responsabili delle CAP sono proprio i virus, che vengono rilevati nel 70% dei casi, da soli o in associazione con altri virus o batteri (8). Inoltre, con la diffusione dei *multiplex assays*, che, utilizzando dei *microarray*, sono in grado di amplificare e riconoscere molti virus respiratori simultaneamente fornendo la risposta nel giro di alcune ore (8), la resa diagnostica è ulteriormente aumentata. Tali metodiche, che oggi vengono utilizzate routinariamente anche per l'identificazione dei batteri, sono state impiegate nello stu-

dio prospettico multicentrico dei Centers for Disease Control and Prevention denominato *EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community)*, in cui è stata indagata l'eziologia della CAP in 2222 soggetti di età <18 anni ricoverati per CAP confermata radiologicamente, dimostrando la presenza di uno o più virus nel 66% dei pazienti, di batteri nell'8% e di una coinfezione tra virus e batteri nel 7% (2). Il virus più comune è risultato essere il virus respiratorio sinciziale (VRS; 27%), seguito dal rinovirus (28%) e dal metapneumovirus (13%), mentre il virus dell'influenza è stato riscontrato in circa il 10% dei bambini (2). Per quanto riguarda i batteri, lo *Streptococcus pneumoniae* rimane una delle principali cause di CAP in età pediatrica (sierotipi diversi da quelli inclusi negli attuali vaccini in commercio), ma il *Mycoplasma pneumoniae*, in precedenza sottostimato per i limiti delle metodiche in uso, è attualmente considerato la causa principale di CAP batterica, almeno nei paesi in cui il vaccino antipneumococcico è ampiamente utilizzato da anni (8). Tuttavia, sebbene la diagnostica molecolare abbia reso più facile identificare i patogeni coinvolti nelle infezioni delle vie aeree, è lecito chiedersi se sia corretto attribuire la causa di una malattia delle vie aeree inferiori a un patogeno rilevato nelle vie aeree superiori, dove potrebbe trovarsi a prescindere, come nel caso di un paziente portatore o colonizzato (19). Per poter interpretare i risultati delle indagini molecolari è necessario tenere presente l'epidemiologia. Infatti, virus quali il virus influenzale, il VRS ed il metapneumovirus sono rilevati raramente nei soggetti sani di tutte le età rispetto ai pazienti con CAP, suggerendo che, quando rilevati, essi rappresentano plausibilmente la vera causa della CAP. Il rinovirus, invece, è risultato associato alla CAP negli adulti, nei quali in benessere si rileva di rado, a differenza dei bambini (20). Per quanto riguarda i batteri, fino a circa i 2/3 dei bambini di età <5 anni presentano una colonizzazione batterica a livello delle vie aeree superiori, proprio da parte degli stessi germi che possono causare la CAP, compreso il *Mycoplasma pneumoniae*, contrariamente a quanto ritenuto in passato (Tabella 1). In uno studio in cui sono stati valutati 405 bambini sani e 321 con infezione a carico delle vie aeree di età compresa tra 3 mesi e 16 anni, il 21.2% dei bambini sani aveva infatti una PCR positiva per *Mycoplasma* rispetto al 16.2% dei soggetti sintomatici (21). Per la diagnosi di infezione acuta da *Mycoplasma*, la sierologia è ancora oggi considerata il *gold standard*, ma spesso la terapia viene iniziata empiricamente prima di aver ottenuto la risposta dei test. Per chiarire il ruolo di questo patogeno, in un recentissimo studio eseguito su 152 bambini affetti da CAP e 156 controlli è stata valutata la presenza delle cellule circolanti secernenti gli anticorpi specifici per *Mycoplasma* (Mp-IgM-ASCs) all'esordio della CAP (22). Tali cellule sono rilevabili precocemente nel sangue in corso di CAP e restano tali per un tempo inferiore rispetto agli anticorpi, circolando nel sangue periferico per alcuni giorni o fino a 6 settimane dopo l'infezione, mentre il DNA del batterio è rilevabile nelle vie aeree superiori per mesi. Sebbene il 19% dei controlli avesse anticorpi oppure la PCR positiva su tampone faringeo fino anche a 2 mesi dopo la prima valutazione, nessuno aveva una positività delle Mp-IgM-ASC nel corso dei 6 mesi di *follow-up*. Questo tipo di test, quindi, permette di discriminare con accuratezza la colonizzazione dall'infezione acuta (22). In futuro sarà probabilmente la trascrittomico a porre la parola fine sull'eterna questione dell'eziologia della polmonite. Questa scienza omica si occupa di analizzare i profili di espressione di migliaia di geni contemporaneamente, fornendo un profilo di espressione genica associato a questa o quella malattia, rappresentando anche un *marker* di severità e di prognosi. Per quanto riguarda la CAP, la trascrittomico permette di valutare le differenze nei *pattern* di espressione genica a livello delle cellule immunitarie del sangue indotta da vari tipi di agenti infettivi. Negli adulti è stato dimostrato che questa metodica permette di distinguere le forme virali dalle batteriche meglio della PCT nelle infezioni delle vie aeree inferiori (12, 23-24). Nei soggetti con infezione batterica si osserva, infatti, un significativo incremento dell'espressione dei geni della flogosi neutrofilica, mentre in quelli con infezione virale dei geni codificanti l'interferone. I livelli di espressione genica risultano intermedi nelle forme di coinfezione virus-batteri (23). Sempre in ambito di trascrittomico, di recente è stato introdotto il concetto di *Molecular Distance to Health* (MDTH). Si tratta di uno *score* che valuta la perturbazione del profilo trascrittomico di ciascun paziente rispetto a un soggetto sano. In uno studio prelimina-

re su bambini affetti da CAP è stato dimostrato che lo score MDTH misurato entro 24 ore dal ricovero permette di classificare correttamente la gravità del quadro rispetto ai comuni *marker* di laboratorio (24). Inoltre, nei soggetti con infezione da piogeni sono stati osservati valori di MDTH, proteina C reattiva e PCT superiori rispetto alle forme virali o da batteri atipici.

Tab.1: Principali agenti eziologici causa di CAP in età pediatrica.

	Comuni	Meno comuni	Rari
1-3 mesi	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Chlamydia pneumoniae</i> - Virus respiratori - Enterovirus	- Streptococco di gruppo A - Streptococco di gruppo B - <i>Haemophilus influenzae</i>	- Varicella zoster virus
4 mesi - <5 anni	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Virus respiratori	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Streptococco di gruppo A - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i>	- <i>Moraxella catharralis</i>
≥5 anni	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Virus respiratori	- <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Chlamydia pneumoniae</i>	- Streptococco di gruppo A
Soggetto immunocompromesso (tutte le età)	Stessi germi per fasce d'età + funghi, <i>Burkholderia</i> , <i>Pseudomonas</i>		

TERAPIA E PREVENZIONE DELLA CAP IN ETÀ PEDIATRICA

Per quanto riguarda il trattamento della CAP è noto che le raccomandazioni internazionali non vengono seguite pedissequamente. L'amoxicillina, infatti, viene molto spesso sostituita da altri antibiotici (in particolare dai macrolidi) e anche la terapia combinata viene utilizzata molto più spesso dell'atteso, anche nei casi trattati a domicilio, spesso indipendentemente dall'età del soggetto (6, 25). Nonostante il largo impiego, i macrolidi hanno diversi limiti; in particolare, la loro reale efficacia nella polmonite da batteri atipici è ben lungi dall'essere chiarita, dal momento che gli *outcome* negativi in queste forme sono rari, anche quando trattati con la sola amoxicillina, a dimostrazione del fatto che molti di questi casi vanno incontro a risoluzione spontanea. Al contrario, la resistenza dello pneumococco ai macrolidi, sebbene variabile a seconda delle zone, può arrivare al 90% degli isolati. In considerazione di tutto ciò, le indicazioni fornite dalle linee guida del 2011 possono continuare ad essere ritenute la scelta migliore per il trattamento della CAP in età pediatrica nei paesi industrializzati (6, 25) (Tabella 2). Per quanto riguarda la durata del trattamento antibiotico, invece, le linee guida consigliano di trattare la CAP non complicata per almeno 7-10 giorni, ma sono attualmente in corso due grossi studi randomizzati controllati volti a valutare la sicurezza e l'efficacia di trattamenti antibiotici più brevi (5 giorni) (SCOUT-CAP e CAP-IT) (19). Per quanto riguarda la prevenzione della CAP, l'introduzione del vaccino antipneumococcico eptavalente ha modificato l'impatto delle malattie pneumococciche nei bambini vaccinati e nei loro contatti non vaccinati, ma ha anche fatto emergere alcuni sierotipi (1, 3 e 19A) che provocano più frequentemente forme di CAP grave e/o complicata da empiema. Tale problematica è stata temporaneamente risolta con la commercializzazione del vaccino 13-valente, che a sua volta potrebbe favorire l'emergenza di ulteriori sottotipi non presenti nel vaccino (1). Per la prevenzione della CAP è di fondamentale importanza anche la vaccinazione antinfluenzale, che è in grado di ridurre l'incidenza sia della CAP causata dal virus, sia di quella pneumococcica.

Tab. 2: *Trattamento antibiotico della CAP in età pediatrica nei paesi industrializzati (modificata da 24).*

	Trattamento raccomandato	Trattamento alternativo
1-3 mesi	<p>Amoxicillina po o ampicillina ev (50-90 mg/Kg/die in 2-3 dosi) per 7-10 giorni.</p> <p>In caso di infezione da <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i> o <i>Bordetella pertussis</i>, eritromicina (40 mg/Kg/die in 3-4 dosi) o claritromicina (4-8 mg/Kg/die ev in 2 dosi o 15 mg/Kg po in 2 dosi) per 10-14 giorni o azitromicina po (10 mg/Kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o 1 dose da 10 mg/Kg/die e poi 5 mg/Kg/die per 4 giorni). <i>Preferire claritromicina e azitromicina all'eritromicina nei bambini <6 settimane per il rischio di torsione di punta e stenosi ipertrofica del piloro.</i></p>	<p>Amoxicillina + acido clavulanico (50-90 mg/Kg/die riferito all'amoxicillina in 2 dosi) per 7-10 giorni (5-7 giorni potrebbero essere sufficienti).</p> <p>Benzilpenicillina ev (200.000 Unità/Kg/die in 4-6 dosi) o ceftriaxone ev (50 mg/Kg/die 1 volta al giorno) o cefotaxime ev (100-150 mg/Kg/die in 3 dosi).</p>
4 mesi - <5 anni	<p>Amoxicillina po o ampicillina ev (50-90 mg/Kg/die in 2-3 dosi) per 7-10 giorni (potrebbero essere sufficienti 5-7 giorni).</p>	<p>Amoxicillina + acido clavulanico (50-90 mg/Kg/die riferito all'amoxicillina in 2 dosi) per 7-10 giorni (5-7 giorni potrebbero essere sufficienti).</p> <p>Cefuroxima axetile (30 mg/Kg/die in 2 dosi) o benzilpenicillina ev (200.000 Unità/Kg/die in 4-6 dosi) o ceftriaxone ev (50 mg/Kg/die 1 volta al giorno) o cefotaxime ev (100-150 mg/Kg/die in 3 dosi).</p> <p>Cefalexina po o cloxacillina, cefazolina o vancomicina ev. <i>In caso di emocoltura o coltura del versamento pleurico positive per Staphylococcus aureus, considerare l'oxacillina oppure la vancomicina in aree dove è diffuso lo stafilococco meticillino-resistente.</i></p> <p>Eritromicina po o parenterale (40 mg/Kg/die in 3-4 dosi) o claritromicina (4-8 mg/Kg/die ev in 2 dosi o 15 mg/Kg po in 2 dosi) per 10-14 giorni o azitromicina po (10 mg/Kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o 1 dose da 10mg/Kg/die e poi 5 mg/Kg/die per 4 giorni).</p>
5 - 18 anni	<p>Amoxicillina po o ampicillina ev (50-90 mg/Kg/die in 2-3 dosi) per 7-10 giorni (potrebbero essere sufficienti 5-7 giorni).</p> <p>In caso di infezione da <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, eritromicina po o ev (40 mg/Kg/die in 3-4 dosi) o claritromicina (4-8 mg/Kg/die ev in 2 dosi o 15 mg/Kg po in 2 dosi) per 10-14 giorni o azitromicina po (10 mg/Kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o 1 dose da 10mg/Kg/die e poi 5 mg/Kg/die per 4 giorni).</p>	<p>Benzilpenicillina ev (200.000 Unità/Kg/die in 4-6 dosi) o ceftriaxone ev (50 mg/Kg/die 1 volta al giorno) o cefotaxime ev (100-150 mg/Kg/die in 3 dosi).</p> <p>Cefalexina po o cloxacillina, cefazolina o vancomicina ev. <i>In caso di emocoltura o coltura del versamento pleurico positive per Staphylococcus aureus, considerare l'oxacillina oppure la vancomicina in aree dove è diffuso lo stafilococco meticillino-resistente.</i></p>

CONCLUSIONI

La CAP è ancora oggi una patologia gravata da elevata morbilità e mortalità in età pediatrica. Sebbene siano stati fatti passi da gigante nella prevenzione tramite la diffusione dei vaccini antipneumococcico, anti-*Haemophilus influenzae* e antinfluenzale, c'è ancora molto da fare per quanto riguarda la diagnostica strumentale ed eziologica. Per quanto riguarda quest'ultima, le metodiche molecolari stanno rivoluzionando la pratica clinica, permettendo una rapida identificazione di virus e batteri su campioni delle vie aeree superiori, senza però distinguere le infezioni acute dalla condizione di portatore. In attesa che la trascrittomiche ponga fine all'eterno dilemma tra forme virali o batteriche e/o che vengano individuati nuovi *biomarker*, le linee guida internazionali continuano a rappresentare il punto di riferimento per il trattamento della CAP in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Alicino C, Paganino C, Orsi A, et al. *The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis*. *Vaccine* 2017; 35: 5776-5785.
- (2) Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children*. *N Engl J Med* 2015; 372: 835-845.
- (3) Harris M, Clark J, Coote N, et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. *Thorax* 2011; 66: S1-23.
- (4) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-76.
- (5) World Health Organization. *Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities*. 2014; available at www.who.int.
- (6) Principi N, Esposito S. *Emerging problems in the treatment of pediatric community-acquired pneumonia*. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 595-603.
- (7) Shah SN, Bachur RG, Simel DL, et al. *Does this child have pneumonia? The rational clinical examination systematic review*. *JAMA* 2017; 318: 462-471.
- (8) Esposito S, Principi N. *Defining the aetiology of paediatric community-acquired pneumonia: an unsolved problem*. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 153-161.
- (9) Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. *Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis*. *Pediatrics* 2015; 135: 714-722.
- (10) Musolino AM, Tomà P, Supino MC, et al. *Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: A prospective study*. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 1479-1486.
- (11) Korppi M, Don M, Valent F, et al. *The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children*. *Acta Paediatr* 2008; 97: 943-947.
- (12) Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, et al. *Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts*. *Am J Perinatol* 2019; 36: S54-57.
- (13) Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, et al. *Utility of blood culture among children hospitalized with CAP*. *Pediatrics* 2017; 140: e20171013.
- (14) Nascimento-Carvalho EC, Vasconcellos ÂG, Clarêncio J, et al. *Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies*. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55: 169-176.
- (15) Principi N, Esposito S. *Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia*. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: E447.

- (16) Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, et al. *Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia*. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: 46-53.
- (17) Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, et al. *Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia*. *Respir Med* 2011; 105: 1939-1945.
- (18) Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. *Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial*. *PLoS One* 2013; 8: e68419.
- (19) Katz SE, Williams DJ. *Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research*. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32: 47-63.
- (20) Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. *Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia*. *J Infect Dis* 2016; 213: 584-591.
- (21) Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. *Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study*. *PLoS Med* 2013; 10: e1001444.
- (22) Meyer Sauteur PM, Seiler M, Trück J, et al. *Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia with Measurement of Specific Antibody-Secreting Cells*. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1066-1069.
- (23) Suarez NM, Bunsow E, Falsey AR, et al. *Superiority of transcriptional profiling over procalcitonin for distinguishing bacterial from viral lower respiratory tract infections in hospitalized adults*. *J Infect Dis* 2015; 212: 213-222.
- (24) Wallihan RG, Suárez NM, Cohen DM, et al. *Molecular Distance to Health Transcriptional Score and Disease Severity in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 382.
- (25) Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. *Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat?* *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e78-85.