

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI

**Profilo metabolico di bambini
con infezioni respiratorie ricorrenti**

**Analisi eziologica delle polmoniti in un paese
a basse risorse: necessario il potenziamento del piano
di prevenzione vaccinale locale**

**Fattori predittivi di esacerbazioni asmatiche in
bambini e adolescenti con asma persistente**

**Indicatore Composto (IC) per la valutazione
multidimensionale baseline dell'impatto dell'asma in
pazienti ambulatoriali non trattati: studio pilota**

**Valutazione dei livelli di leptina nel siero
e nel condensato dell'aria esalata
di bambini asmatici e obesi: uno studio pilota**



Analisi eziologica delle polmoniti in un paese a basse risorse: necessario il potenziamento del piano di prevenzione vaccinale locale

Etiological analysis of pneumonia in a developing Country: needs for strengthening the local programme of prevention based on vaccination

Serena Caggiano¹, Nicola Ullmann², Marzia Trivelli¹, Chiara Mariani¹, Maria Podagrosi¹, Fabian Ursitti¹, Chiara Bertolaso¹, Carolina Putotto¹, Marta Unolt¹, Andrea Pietravalle¹, Paola Pansa¹, Elisa De Vitis³, Francesco Nieddu³, Kajoro Augustino Mphayokulela⁴, Maria Incoronata Lemmo⁴, Michael Mkwambe⁴, Joseph Kazaura⁴, Chiara Azzari³, Marzia Duse¹, Renato Cutrera²

¹Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università degli studi di Roma "La Sapienza".

²U.O.C. di Broncopneumologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma.

³Laboratorio di Immunologia, Clinica Pediatrica II, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze.

⁴Ospedale "San Gaspare", Itigi, Tanzania.

Corrispondenza: Serena Caggiano **email:** serena.caggiano@gmail.com

Riassunto La polmonite acquisita in comunità è la principale causa di morte in età infantile nei paesi a basse risorse preventive, diagnostiche e terapeutiche. Scopi del nostro studio erano la determinazione eziologica delle CAP, la correlazione con l'andamento clinico e la valutazione di una tecnica microbiologica effettuata su minima raccolta ematica nei bambini ricoverati per polmonite acquisita in comunità presso l'Ospedale di Itigi-Tanzania. Sono stati arruolati tutti i pazienti dimessi con diagnosi di polmonite acquisita in comunità da agosto a dicembre 2014 ed è stato raccolto per ciascuno di essi un campione di sangue su carta bibula per effettuare analisi *real-time-Polimerase Chain Reaction* (PCR). I principali patogeni isolati sono risultati lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, in particolare l'*Haemophilus influenzae* di tipo b, e lo *Staphylococcus aureus*. Nessuno di questi patogeni, in mono-infezione, era associato a significativo incremento di gravità clinica, numero di decessi, fabbisogno di ossigeno o durata di degenza. Le polmonite acquisite in comunità da co-infezione batterica non risultavano avere un andamento più grave della malattia. Nei bambini con polmonite grave, lo *Streptococcus pneumoniae* sia in mono- sia in co-infezione risultava il principale responsabile eziologico. L'*Haemophilus influenzae* era il più frequente agente eziologico isolato nei pazienti deceduti. Il nostro studio ha confermato che *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* di tipo b sono i principali patogeni responsabili di polmonite acquisita in comunità in età pediatrica nei paesi in via di sviluppo, ha dimostrato l'efficacia della metodica *real-time-PCR* su minima raccolta ematica ed ha evidenziato la necessità di rivedere le attuali strategie di prevenzione vaccinale, evidentemente ancora troppo poco diffuse nei paesi a basse risorse. Parole chiave: infezioni respiratorie ricorrenti, metabolomica, pidotimod.

Parole chiave: polmonite, paese a basse risorse, PCR real-time, vaccinazioni.

Key words: pneumonia, developing countries, real-time-PCR, vaccinations.

INTRODUZIONE

La polmonite acquisita in comunità è una reazione infiammatoria del parenchima polmonare dovuta a microorganismi acquisiti al di fuori dell'ambito ospedaliero. Essa costituisce una causa importante di morbidità e mortalità in età pediatrica, nonostante i continui progressi scientifici in termini di prevenzione, diagnosi e cure. È stato stimato che nell'anno 2013 la polmonite acquisita in comunità ha provocato il 15% dei 6,3 milioni di morti tra i bambini di

età inferiore ai 5 anni, per un totale di circa 935,000 decessi nel mondo (1). La maggior parte di tali decessi si verifica nei paesi in via di sviluppo, dove l'accesso alle cure è limitato e gli interventi che hanno migliorato l'assistenza nei paesi sviluppati, quali trattamenti antibiotici appropriati, vaccinazioni, nutrizione adeguata e ossigenoterapia, sono scarsamente disponibili (2). Si calcolano circa 0,22 episodi di polmonite per bambino all'anno, di cui l'11,5% evolve in malattia grave (3). Fattori di rischio quali la malnutrizione, l'allattamento al seno poco praticato, l'esposizione all'inquinamento *indoor* e al fumo passivo, l'infezione da HIV, la prematurità, il basso peso alla nascita, il sovraffollamento, le condizioni di vita disagiate e la scarsa diffusione della prevenzione vaccinale concorrono fortemente nella genesi di una tale elevata incidenza nei paesi a basse risorse (4).

Le vaccinazioni sono state identificate come una delle strategie più efficaci nel prevenire la morte da polmonite. Anche se sono stati compiuti grandi passi in avanti nello sviluppo e nella somministrazione di vaccini efficaci, nei paesi che portano i maggiori oneri della malattia i genitori ancora lottano per vaccinare i loro figli ed i nuovi vaccini coniugati restano fuori dalla portata di molti (3). Dai dati della letteratura emerge che, nonostante gli sforzi per l'introduzione delle vaccinazioni specifiche a livello mondiale, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* tipo b sono i principali patogeni responsabili di polmoniti severe (5,6) ed un elevato numero di casi è dovuto a co-infezioni batteriche o virali.

Al fine di impostare un trattamento adeguato è necessaria una corretta diagnosi guidata, nei paesi a basse risorse, essenzialmente dalla clinica, potendosi giovare solo poche volte del supporto della diagnostica per immagini e dei dati di laboratorio. Tuttavia è stato evidenziato che i risultati della radiografia del torace hanno una scarsa correlazione con l'algoritmo diagnostico raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (7), basato sull'utilizzo di alcuni criteri clinici risultati altamente sensibili, come ad esempio l'aumento della frequenza respiratoria in rapporto con l'età. È stato dimostrato, inoltre, che non esistono segni clinici particolari in grado di predire con una sensibilità significativa la presenza di polmonite (8). L'interpretazione della radiografia del torace è, oltretutto, strettamente operatore-dipendente. Si è visto, infatti, che gli stessi criteri radiologici dell'OMS sottostimano la presenza di infiltrati polmonari se comparati con il giudizio di radiologi esperti in broncopneumologia pediatrica (9). Talvolta le infezioni virali e le co-infezioni batterico-virali possono produrre reperti radiologici molto simili, in particolare nei casi di malattia da lieve a moderata, senza fornire un reale orientamento sulla diagnosi eziologica e quindi sul trattamento più adeguato da adottare (10). Per quanto riguarda la conferma microbiologica della diagnosi di polmonite, l'approccio dovrebbe variare in base al sito di raccolta del campione ed allo specifico microrganismo isolato. Ad esempio, nonostante le frequenti polmoniti batteriche di cui è responsabile, spesso lo pneumococco è stato isolato nel tratto nasofaringeo della popolazione sana (11) e lo stesso accade per patogeni virali che prima si pensavano isolabili solo nei campioni di pazienti con polmonite vera. Dunque, soltanto campioni ottenuti in seguito a procedure invasive quali aspirato polmonare, lavaggio broncoalveolare o biopsie toracoscopiche sarebbero in grado di fornire una diagnosi eziologica certa, opzione molto complessa e ancora meno praticabile nei paesi in via di sviluppo. Tutto questo sottolinea la necessità di individuare nuove metodiche diagnostiche, poco costose e facilmente attuabili, in grado di fornire un'identificazione accurata del patogeno responsabile della polmonite e del conseguente antibiotico più appropriato. Oltre all'emocultura, in grado di isolare i microrganismi e testarne le rispettive resistenze antibiotiche seppur con tempi lunghi (circa 24-48 ore), la tecnica *realtime-Polimerase Chain Reaction* (PCR), o PCR quantitativa, si è dimostrata un'alternativa valida e veloce. Costituita da una reazione a catena della polimerasi, essa è in grado di quantificare gli acidi nucleici ricercati. La *realtime*-PCR possiede il vantaggio, rispetto alla PCR qualitativa, di associare amplificazione e quantificazione in un'unica reazione, offrendo dunque una serie di vantaggi (maggiore velocità, sensibilità elevata e necessità di limitate quantità di campione di partenza).

Attualmente l'OMS raccomanda un algoritmo per la diagnosi di polmonite basato su criteri clinici, che prevede una nuova classificazione, semplificata, che include solo due categorie ("pol-

monite” e “polmonite severa”) e la relativa strategia terapeutica (11). Secondo questi criteri, si definisce “polmonite” la presenza di tosse o difficoltà respiratoria in associazione ad almeno un criterio clinico tra:

- tachipnea (FR ≥ 60 /min per bambini di età 2-11 mesi; FR ≥ 50 /min per età 1-5 anni);
- rientramenti respiratori e/o respiro paradossoso;
- ipofonesi, rantoli, soffio bronchiale e/o sfregamento dei foglietti pleurici all’auscultazione del torace;
- alterazioni del fremito vocale tattile alla palpazione toracica.
- Si definisce “polmonite severa” la presenza di polmonite come sopra specificato in associazione ad almeno uno dei seguenti criteri:
- cianosi centrale o saturazione transcutanea di O_2 $< 90\%$ alla pulsossimetria;
- segni di distress respiratorio severo (*grunting*, rientramenti diaframmatici accentuati);
- compromissione delle condizioni generali (incapacità di bere o alimentarsi, alterazione dello stato di coscienza o convulsioni).

La terapia consigliata nella “polmonite” è l’amoxicillina per via orale a partire dal dosaggio di 40 mg/Kg/dose due volte al giorno per 3 giorni, da proseguire per 5 giorni totali in aree con alta prevalenza di HIV. Il trattamento della “polmonite severa” prevede, invece, la somministrazione di ampicillina (o benzilpenicillina) e gentamicina per via endovenosa (ampicillina 50 mg/kg oppure benzilpenicillina 50.000 U/Kg IM o IV ogni 6 ore per 5 giorni, in associazione alla gentamicina 7,5 mg/Kg IM o IV 1 volta al giorno per almeno 5 giorni). Il ceftriaxone è indicato in caso di fallimento del trattamento di prima scelta, al dosaggio di 80 mg/Kg IM o IV 1 volta al giorno. Qualora il bambino non mostrasse segni di miglioramento nelle successive 48 ore va considerata la possibilità di un’infezione stafilococcica, da sospettare in caso di rapido peggioramento clinico, comparsa di pneumatocele e/o pneumotorace e/o versamento pleurico alla radiografia, isolamento di numerosi cocci gram positivi dall’espettorato o crescita di colonie di *Staphylococcus aureus* alla coltura dell’espettorato o del liquido pleurico. La presenza di pustole cutanee è inoltre suggestiva di infezione stafilococcica. In tal caso va modificata la terapia aggiungendo gentamicina al dosaggio precedentemente indicato e cloxacillina alla dose di 50 mg/Kg IM o IV ogni 6 ore. È necessario proseguire l’antibioticoterapia IV o IM per almeno 7 giorni, quindi, se si denota un miglioramento, proseguire la terapia con la sola cloxacillina 4 volte al giorno per via orale per 3 settimane totali. In alternativa alla cloxacillina possono ugualmente essere impiegate oxacillina, flucloxacillina o dicloxacillina. La presenza di tosse persistente da più di 2 settimane, febbre e segni di polmonite non responsiva a trattamento antibiotico adeguato deve far sospettare la presenza di infezione da micobatterio tubercolare, in particolare nei bambini malnutriti. In tal caso è opportuno seguire l’iter diagnostico e terapeutico previsto dalle linee guida e indagare l’eventuale presenza di HIV. In bambini HIV positivi, specie se di età compresa fra 4 e 6 mesi, bisogna considerare, oltre ai comuni germi patogeni, la possibilità di un’infezione da *Pneumocystis*. In tal caso si può procedere a trattare come in caso di polmonite severa. Nei bambini di età inferiore ai 12 mesi è consigliato associare cotrimossazolo ad alto dosaggio (Trimethoprim 8 mg/Kg e Sulfametossazolo 40 mg/Kg IV o per OS ogni 8 ore) per tre settimane. Nei bambini fra 12 e 52 mesi l’indicazione alla somministrazione di questo trattamento è la presenza di segni clinici o radiografici di infezione da *Pneumocystis*. Il nostro studio è stato eseguito a Itigi, un villaggio localizzato nella regione di Singida, distretto di Manyoni, nella parte occidentale della Tanzania. Situato nel mezzo della savana, Itigi conta una popolazione locale di circa 20,000 persone. Ivi sorge l’ospedale San Gaspare, aperto dalla Congregazione dei Missionari del Preziosissimo Sangue, che dà lavoro fisso a buona parte della popolazione della zona e ha stimolato negli anni lo sviluppo di tutta l’area circostante, grazie a progetti agricoli ed alimentari. Adulti e bambini arrivano da ogni parte della regione e dalle regioni circostanti per farsi visitare, spesso percorrendo distanze molto ampie con mezzi di fortuna. L’ospedale prevede la cura di adulti e bambini per un totale di oltre 350 posti letto. Il nostro lavoro nell’Ospedale San Gaspare nasce da una convenzione della Scuola di specializzazione in Pediatria del Policlinico Umberto I dell’Università Sapienza di

Roma con l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù, responsabile di un progetto di collaborazione nell'ambito delle attività internazionali presso il reparto di pediatria dell'ospedale di Itigi. Oltre alle cure all'interno della struttura, il personale dell'ospedale San Gaspare offre assistenza sul territorio, utilizzando delle cliniche mobili settimanali che si recano in villaggi molto rurali della zona, dispensando visite mediche, test HIV, medicinali e vaccini. Per quanto riguarda la diffusione della campagna vaccinale nella realtà locale, in Tanzania è partito nel 1975 l'*Expanded Programme on Immunization* al fine di ridurre la morbilità e la mortalità causate da morbillo, poliomelite, pertosse, tetano e tubercolosi nei bambini di inferiore a 5 anni di vita. Attualmente il calendario vaccinale ufficialmente in vigore prevede la somministrazione del Bacillo di Calmette-Guérin e la prima dose del vaccino antipolio orale alla nascita, la vaccinazione per difterite, pertosse, tetano, epatite B e le successive dosi del vaccino antipolio orale a 4, 8 e 12 settimane di vita. La prima delle due dosi del vaccino contro il morbillo è prevista a 9 mesi. Tuttavia nel distretto di Itigi dal 2012 sono state introdotte a completamento anche le vaccinazioni per *Haemophilus influenzae* tipo b e *Rotavirus* ed il vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente.

Scopi del nostro studio erano la determinazione eziologica delle polmoniti acquisite in comunità in una popolazione pediatrica di un paese a basse risorse, l'osservazione dell'andamento clinico della malattia in correlazione al patogeno isolato e la valutazione dell'efficacia di una tecnica microbiologica effettuata su minima raccolta ematica su carta bibula nei bambini dimessi dall'ospedale di Itigi con diagnosi di polmonite o polmonite severa.

MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato retrospettivamente tutti i pazienti dimessi con diagnosi di polmonite da agosto a dicembre 2014 e raccolto per ciascuno di essi un campione di sangue su carta bibula per effettuare analisi *real-time* PCR. La diagnosi è stata fatta sulla base dei criteri clinici raccomandati dall'OMS. Abbiamo registrato il loro decorso clinico considerando la gravità (classificazione in polmoniti severe), la necessità di ossigenoterapia, la durata della degenza e l'esito. Per l'esecuzione della PCR quantitativa sono state sufficienti poche gocce di sangue di ciascun paziente, raccolte su carta bibula. Tali campioni sono stati sottoposti alla ricerca di *Streptococcus pneumoniae* (12), *Haemophilus influenzae* (13), *Neisseria meningitidis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, seguita, in caso di negatività, da una ricerca batterica più ampia e meno specifica.

ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come medie $\pm$ deviazione standard. Per i dati qualitativi, è stato usato il test del Chi-quadrato. Per i dati quantitativi, il test di Student non appaiato (in caso di distribuzione normale del campione) o il *Mann-Whitney Rank Sum Test* (per distribuzione non normale) sono stati usati per paragonare due variabili. Il test di ANOVA (distribuzione normale) o il test di Kruskal-Wallis ANOVA *on ranks* sono stati usati per paragonare tra di loro 3 o più variabili. Un valore di *p* inferiore a 0,05 è stato considerato come statisticamente significativo.

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 70 pazienti di età media pari a $38,5 \pm 36,7$ mesi, di cui il 50% di sesso maschile, dimessi con diagnosi di polmonite o polmonite severa. Trentasette bambini (52,9%) sono risultati positivi allo *Streptococcus pneumoniae* in mono-infezione o co-infezione; in particolare sono stati isolati i sierotipi 5, 6, 10, 13, 14, 15, 16, 18, 19 e 23. In 23 pazienti (32,9%) invece è stato isolato l'*Haemophilus influenzae* ed in particolare il tipo b nell'84,2% dei casi. Infine, lo *Staphylococcus aureus* è stato isolato nel 12,9% della nostra casistica. Nes-

suno di questi patogeni, in mono-infezione, risultava associato a significativo incremento di gravità clinica, inteso come classificazione in polmonite severa, numero di decessi, fabbisogno di ossigeno o durata di degenza (Tabella 1). Dieci pazienti (14.3%) hanno presentato una co-infezione batterica ed in particolare *Streptococcus pneumoniae* in associazione con *Haemophilus influenzae* nel 70% dei casi e *Haemophilus influenzae* associato a *Staphylococcus aureus* nel restante 30%.

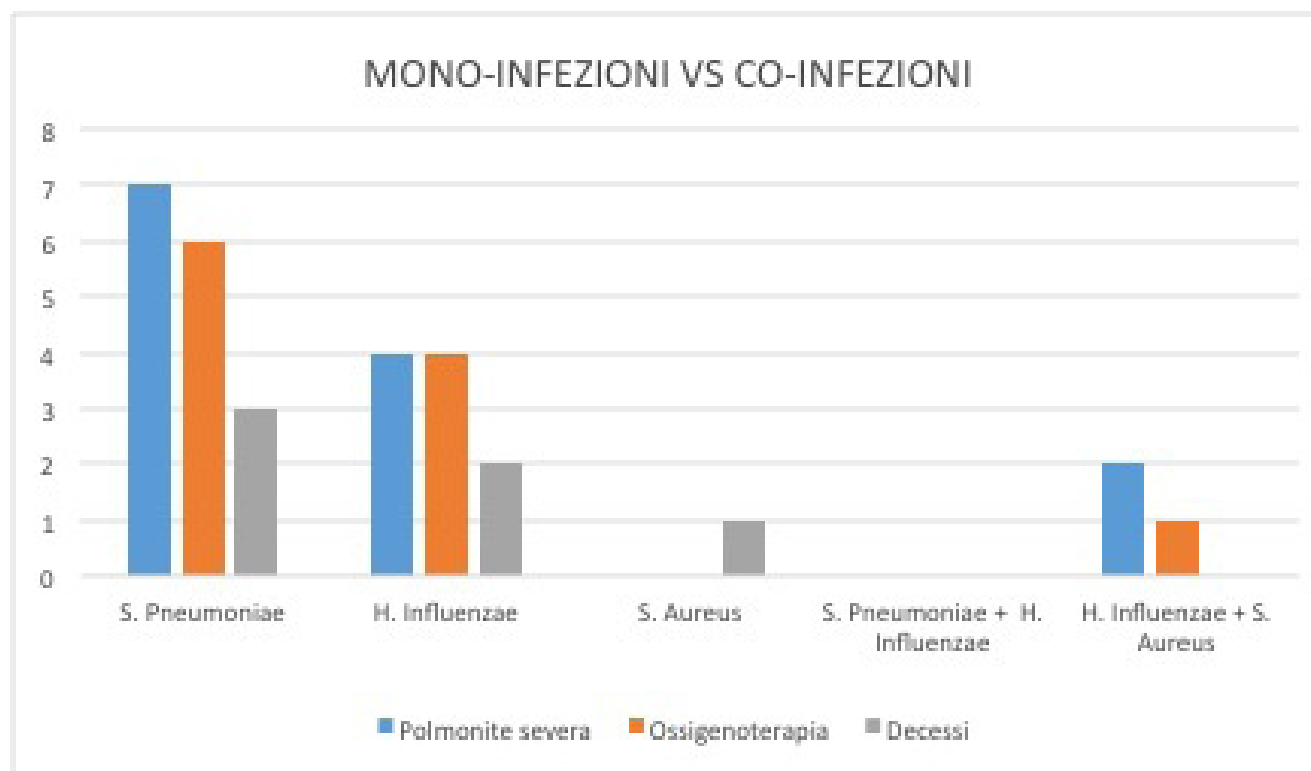
Tab. 1. Confronto tra mono-infezioni.				
MONO-INFEZIONI	Polmonite severa	Ossigenoterapia	Giorni di ricovero	Decessi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 30)	7	6	12.3 ±8	3
<i>Haemophilus influenzae</i> (n = 13)	4	4	10.9 ±6.27	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 8)	0	0	11.04 ±6.43	1
	<i>p</i> = 0.234	<i>p</i> = 0.225	<i>p</i> = 0.309	<i>p</i> = 0.220

Quando confrontate tra loro, le polmoniti da co-infezione non risultavano essere significativamente più gravi né caratterizzate da maggior numero di decessi, giornate di ricovero o ossigeno-dipendenza (Tabella 2).

Tab. 2. Confronto tra co-infezioni.				
CO-INFEZIONI	Polmonite severa	Ossigenoterapia	Giorni di ricovero	Decessi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> (n = 7)	0	0	9.79±4.21	0
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 3)	3	1	10.78±6	0
	<i>p</i> = 0.067	<i>p</i> = 0.300	<i>p</i> = 0.246	<i>p</i> = 1

Inoltre, i casi di polmonite da associazione *Streptococcus pneumoniae*/*Haemophilus influenzae* non hanno presentato maggiore gravità rispetto alle mono-infezioni (*p* = 0.111), né un maggior bisogno di ossigenoterapia (*p* = 0.499), né un numero significativamente maggiore di decessi (*p* = 0.815), né una maggior durata del ricovero (*p* = 0.612). Ugualmente, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nel caso della co-infezione da *Haemophilus influenzae*/*Staphylococcus aureus* rispetto alle infezioni determinate dai singoli patogeni in termini di severità clinica (*p* = 0.253), decessi (*p* = 0.677), ossigenoterapia (*p* = 0.329; Figura 1) o durata del ricovero (*p* = 0.495).

Fig. 1. Mono-infezioni e Co-infezioni.



Nel casi in cui è stata diagnosticata polmonite grave (22,9%), lo *Streptococcus pneumoniae*, in mono-infezione o co-infezione, risultava il principale responsabile, presente nel 50% dei casi. Nei pazienti deceduti (11,4%) l'*Haemophilus influenzae* è stato il maggiore agente eziologico isolato, riscontrato nel 50% dei casi, seguito dallo *Streptococcus pneumoniae*, isolato nel 37,5% dei soggetti, e dallo *Staphylococcus aureus*, isolato nel restante 12,5% dei casi (Tabella 3).

Tab. 3. Patogeni ed esito.		
Patogeni	Polmonite severa (n = 16)	Decessi (n = 8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50%	37.2%
<i>Haemophilus influenzae</i>	37.5%	50%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12.5%	12.5%

In 9 pazienti (12,8% dei casi) non è stato isolato alcun patogeno. La metodica *real-time* PCR su sangue raccolto su carta bibula si è dimostrata efficace nel 100% dei casi.

DISCUSSIONE

Il nostro studio conferma, in accordo con i dati della letteratura (14), che *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* sono i principali patogeni responsabili di polmonite nella nostra popolazione pediatrica proveniente da un paese a basse risorse. Entrambe le infezioni, prevenibili attraverso l'aderenza alla campagna vaccinale locale, hanno dimostrato un decorso clinico aggressivo ed una prognosi poco favorevole, risultando lo *Streptococcus pneumoniae* come il patogeno più frequente tra le polmoniti classificate come severe e l'*Haemophilus influenzae* come il principale agente infettivo isolato nei pazienti deceduti. Inaspettatamente, i due patogeni, quando presenti in co-infezione, non hanno determinato un'evoluzione peggiore della malattia. Tuttavia la co-infezione data da *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* è associata ad una maggiore prevalenza di polmoniti severe, seppure senza una diffe-

renza statisticamente significativa. Le co-infezioni riscontrate nel nostro campione non sono risultate un fattore prognostico negativo; infatti non hanno prolungato la degenza, né hanno provocato un maggior numero di decessi e polmoniti gravi, né un incremento della richiesta di ossigenoterapia se confrontate tra loro e ai casi di polmonite da mono-infezione. Nei pazienti in cui lo *Staphylococcus aureus* è stato isolato da solo, non si è assistito ad una presentazione severa della malattia. In considerazione dell'elevata incidenza delle infezioni virali, possiamo supporre che le polmoniti dei pazienti con campione di sangue negativo alla *real-time* PCR abbiano eziopatogenesi virale. La metodica *real-time* PCR ha dimostrato efficacia e affidabilità, garantendo in tutti i nostri pazienti un risultato tramite l'analisi di una minima quantità di sangue raccolta su carta bibula. Essa si conferma una tecnica diagnostica rapida, economica, ad elevate sensibilità e specificità, a basso rischio di contaminazione ed in grado di analizzare in maniera valida campioni esigui di materiale biologico. I nostri risultati evidenziano la scarsa aderenza della popolazione locale al calendario vaccinale. Nonostante i tentativi di diffusione della strategia vaccinale sul territorio, la popolazione rimane evidentemente ancora troppo poco informata e sensibilizzata. I limiti del nostro studio sono dati dall'esiguità del campione. Approfondiremo la nostra analisi considerando anche il dato delle comorbidità presenti nei nostri pazienti.

CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma che *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* tipo b sono i principali patogeni responsabili di polmonite acquisita in comunità in una popolazione pediatrica osservata in un paese a basse risorse. L'analisi *real-time* PCR su minima raccolta ematica su carta bibula si è dimostrata una metodica efficace. È necessario rivedere le attuali strategie di prevenzione vaccinale evidentemente ancora troppo poco diffuse nei paesi a basse risorse al fine di ridurre l'incidenza delle polmoniti. Sarebbe inoltre importante potenziare l'uso di nuovi test diagnostici, incrementando l'uso della PCR quantitativa, per garantire la determinazione di una diagnosi microbiologica rapida ed accurata e la pronta impostazione della terapia antibiotica più appropriata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Liu L, Oza S, Hogan D, et al. *Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis*. Lancet 2015; 385: 430-440.
- (2) Izadnegahdar R, Cohen AL, Klugman KP, et al. *Childhood in developing countries*. Lancet Respir Med 2013; 1: 574-584.
- (3) Oliwa JN, Marais BJ. *Vaccines to prevent pneumonia in children –a developing country perspective*. Paediatr Respir Rev 2015 Aug 19. doi: 10.1016/j.prrv.2015.08.004. [Epub ahead of print]
- (4) Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, et al. *Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges*. Thorax 2013; 68: 1052-1056.
- (5) Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. *Burden of disease caused by Haemophilus influenza type B in children younger than 5 years: global estimates*. Lancet 2009; 374: 903-911.
- (6) Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. *Burden of disease caused by Streptococcus Pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates*. Lancet 2009; 374: 893-902.
- (7) Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, et al. *Application of the World Health Organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 561-564.
- (8) Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, et al. *Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department*. Pediatrics 2011; 128: 246-253.

- (9) O' Grady KF, Torzillo PJ, Ruben AR, et al. *Identification of radiological alveolar pneumonia in children with high rates of hospitalized respiratory infections: comparison of WHO – defined and pediatric pulmonologist diagnosis in the clinical context.* *PediatrPulmonol* 2012; 47: 386-392.
- (10) Esposito S, Principi N. *Unsolved problems in the approach to pediatric community acquired pneumonia.* *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 286-291.
- (11) *Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities* 2014.
- (12) Magomani V, Wolter N, Tempia S, et al. *Challenges of Using Molecular Serotyping for Surveillance of Pneumococcal Disease.* *Journal of Clinical Microbiology* 2014; 52: 3271-3276.
- (13) Selva L, Benmessaoud R, Lanasa M, et al. *Detection of Streptococcus Pneumoniae and Haemophilus influenzae Type B by Real-Time PCR from Dried Blood Spot Samples among children with Pneumonia: a useful approach for developing countries.* *PLoS One* 2013; 8: 76970.
- (14) Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, et al. *The pneumonia etiology research for child health project: a 21st century childhood pneumonia etiology study.* *Clin Infect Dis* 2012; 54: S93-101.