

Uso degli steroidi sistemici nelle polmoniti acquisite in comunità (CAP)

Systemic steroids in community-acquired pneumonia (CAP)

Valentina Fainardi¹, Sara Manti², Laura Tenero³

¹Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

²UOC Pediatria, Dipartimento di patologia dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi" Università di Messina

³Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Clinica Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino

Corrispondenza: Valentina Fainardi **e-mail:** valentina.fainardi@gmail.com

Riassunto: Le evidenze relative all'uso degli steroidi sistemici nel trattamento della CAP nei pazienti pediatrici sono scarse e contraddittorie. Il rationale del loro impiego è stato ricondotto alle loro proprietà antinfiammatorie. Lo steroide può essere considerato nei bambini con CAP da lieve a moderata in presenza di wheezing, difficoltà respiratoria o storia di asma. Nessuna raccomandazione è disponibile sull'uso degli steroidi nella CAP senza wheezing e nella CAP complicata.

Parole chiave: polmonite, steroidi sistemici, wheezing

Summary: *The use of systemic steroids in children with community-acquired pneumonia (CAP) is debated. The rationale for their use has been related to their anti-inflammatory properties. The steroid may be considered in children with mild to moderate CAP when associated with wheezing, difficulty of breathing or a history of asthma. However, no recommendations are available on the use of steroids in CAP without wheezing and complicated CAP due to limited data.*

Keywords: *Pneumonia, CAP, steroids, wheezing*

INTRODUZIONE

In Italia, ogni anno l'1-4% dei bambini riceve cure mediche per polmonite e lo 0.1-2% di essi viene ricoverato. In circa il 50% dei casi l'età è inferiore ai 5 anni. Si stima una percentuale d'infezione severa del 9.4% (1,2).

Dal punto di vista epidemiologico, la polmonite si classifica in:

- polmonite acquisita in ospedale, che insorge dopo 48 h dal ricovero;
- polmonite acquisita in comunità (CAP), che si manifesta in soggetti non ospedalizzati o ricoverati da meno di 48-72 ore. La CAP è a sua volta classificabile in tipica, se sostenuta da *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* o atipica, se causata da *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Chlamidia psittaci* o agenti virali. Questi ultimi sono i principali responsabili di CAP nei primi due anni di vita (80%), mentre nell'età compresa tra i 2 ed i 5 anni, l'eziologia batterica è frequente e lo *Streptococcus pneumoniae* si conferma l'agente etiologico più comune. *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamidia pneumoniae* interessano solitamente l'età scolare, ma occasionalmente anche i bambini più piccoli. Nel 30% dei casi è riscontrabile un'eziologia mista;
- polmonite da ventilazione assistita, che esordisce dopo 48-72 h dall'intubazione ed è determinata per lo più da batteri multi-resistenti;
- polmonite associata alle cure mediche (Health Care-Associated Pneumonia, HCAP): può insorgere in bambini con pregresso ricovero in ospedale di durata non inferiore a 2 giorni, degenti presso istituti di assistenza/riabilitazione (RSA) nel periodo di 90 giorni prima dello sviluppo della malattia, oppure in pazienti in cura con antibiotici sistemici o sottoposti a chemioterapia nei 30 giorni precedenti o dializzati (1).

In relazione alla gravità dell'impegno respiratorio, la CAP può essere classificata come lieve-moderata o severa (**Tabella 1**).

Tab 1: Classificazione della polmonite in base alla severità clinica.
CAP classification considering severity.

Lieve-moderata	Severa
TC <38.5°C	TC >38.5°C
FR <50 atti/min	FR >50 atti/min (nel lattante FR >70 atti/min)
Rientramenti lievi	Rientramenti moderati-gravi
Alimentazione possibile	Difficoltà di alimentazione
	Alitamento delle pinne nasali
	Cianosi
	Apnee intermittenti
	Grunting
	Aumento FC
	TR ≥ 2 sec.

TC: temperatura corporea; FR, frequenza respiratoria; FC, frequenza cardiaca; TR: tempo di refill.

La forma batterica è caratterizzata da un esordio improvviso con febbre accompagnata da brividi, tachipnea e tosse. Nel caso di un agente infettivo virale o di *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamidia pneumoniae* il quadro clinico è invece insidioso e progressivo con malessere generale nelle prime 24-48 h, febbre tardiva, tosse insistente, secca, stizzosa. È possibile inoltre riscontrare segni extra-toracici quali cefalea, faringodinia, mialgia, artralgie, astenia, nausea, vomito. L'obiettività toracica può essere modesta e caratterizzata da wheezing (1).

La tachipnea rappresenta il segno predittivo più sensibile per la CAP, con una sensibilità del 74% ed una specificità del 65% (3). Talora le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e possono non essere evidenti, ed il solo esame obiettivo non consente di riconoscere precocemente la CAP. La radiografia del torace è considerata il gold standard per la conferma diagnostica, ma la sua esecuzione non è prevista in prima istanza poiché può risultare negativa nelle fasi iniziali, non correla sempre con la severità clinica, non permette la diagnosi differenziale tra forme batteriche e virali, non modifica le scelte terapeutiche né la prognosi. Non va dunque eseguita routinariamente, ma quando la presentazione clinica è dubbia, se è presente distress respiratorio o il sospetto di un focolaio esteso/complicato, di un versamento pleurico, atelettasia, empiema, polmonite necrotizzante; nel caso di polmoniti ricorrenti e di mancata risposta agli antibiotici (1).

TERAPIA

La terapia della CAP deve essere selezionata tenendo conto dell'età del paziente e della severità clinica e il clinico dovrà selezionare il farmaco e la durata del trattamento considerando, oltre alla epidemiologia locale, anche la via di somministrazione (1).

Utilizzo degli steroidi sistemici

Le evidenze relative all'uso degli steroidi sistemici nel trattamento della CAP nei pazienti pediatrici sono scarse e contraddittorie. Il razionale del loro impiego è stato ricondotto alle loro proprietà antinfiammatorie e modulatorie il rilascio di citochine infiammatorie, in grado di ridurre la severità clinica, la mortalità e migliorare la prognosi (4).

Pochi sono gli studi che hanno valutato il ruolo degli steroidi sistemici nella gestione delle CAP non complicate in età pediatrica (5-8).

Un vasto studio multicentrico americano che includeva più di 20.000 soggetti (età mediana 4 anni) ha dimostrato che il 32% dei bambini ricoverati per CAP riceveva steroidi sistemici come terapia (5). Nell'analisi multivariata la somministrazione sistemica di steroidi era associata a un ricovero più breve nei bambini che ricevevano anche beta2 agonisti inalatori, quest'ultimo considerato un proxy per la presenza di wheezing. Invece, i pazienti non trattati con beta2 agonisti, ma trattati con steroidi sistemici, erano ospedalizzati per più tempo (5).

In uno studio più recente, il 18% dei bambini valutati al pronto soccorso per infezioni delle vie respiratorie e sospetta CAP veniva trattato con steroidi sistemici. La maggior parte di questi aveva una storia

di asma, wheezing e difficoltà respiratoria. La coesistenza di wheezing sembra giocare un ruolo importante nella risposta positiva agli steroidi sistemici poiché i bambini in età scolare con diagnosi di CAP senza una diagnosi di asma sottostante e trattati in ambulatorio con terapia steroidea avevano, invece, un rischio 2 volte maggiore di andare incontro a fallimento terapeutico (5). Similmente, i pazienti ospedalizzati trattati con steroidi sistemici, ma non con beta 2 agonisti erano più a rischio di essere ricoverati nuovamente entro 28 giorni dalla prima ospedalizzazione (5).

Riacutizzazione di wheezing e asma possono essere causate da infezioni da *M. Pneumoniae*, soprattutto in pazienti con anamnesi personale positiva per atopia. Ed è in questa categoria di pazienti che gli steroidi sistemici vengono somministrati più frequentemente (9).

Nella più recente Cochrane eseguita su 17 RCTs (n=2264) di cui 4 condotti in bambini con polmonite (n=310, età media 5.6 anni), gli steroidi sistemici riducevano il peggioramento clinico del paziente (inteso come morte, peggioramento radiografico o instabilità clinica dal giorno 5 al giorno 8, e riduceva il tempo delle cure (10).

In uno studio prospettico che includeva bambini di entrambi i generi (3 mesi-18 anni), con diagnosi di CAP lieve, moderata e severa, e di wheezing, la somministrazione di steroide si associava ad una ridotta incidenza di febbre ed a un minore ricorso alla somministrazione di antibiotico terapia. Clinicamente, i pazienti trattati con terapia steroidea presentavano più frequentemente ipossia, tachipnea, wheezing, rientramenti toracici, ridotto ingresso aereo all'ascoltazione toracica, severità clinica moderata-severa. I livelli di PCT e PCR erano più prossimi ai valori di normalità. Nel complesso, non risultava modificata la qualità della vita, espressa in termini di numero di giorni di assenza da scuola e dal lavoro, ma considerando solo i bambini >2 anni, l'uso degli steroidi sistemici era associato a meno giorni di attività persa (6). I dati soprariportati non sono stati però confermati unanimemente in letteratura. In uno studio retrospettivo condotto su soggetti ospedalizzati perchè affetti da CAP da *Mycoplasma pneumoniae*, trattati con macrolidi e basse dosi di steroidi (1-2 mg/kg/die per 3-5 giorni con decalage a 7 giorni), gli autori hanno dimostrato che la somministrazione di steroide sistemico si associava ad una più alta incidenza di ipossiemia, ad un maggior numero di giorni con febbre, ad una più protratta ospedalizzazione, all'evoluzione verso CAP severa, polmonite ricorrente, consolidazioni multilobari, atelettasia e versamento pleurico. Tale popolazione presentava inoltre indici di flogosi aumentati e reperti radiologici toracici patologici più frequentemente rispetto al gruppo non trattato con steroide (8). Gli autori ipotizzavano che lo steroide sistemico possa compromettere la clearance mucociliare, favorire la citoaderenza del batterio all'epitelio respiratorio, la citotossicità diretta, la localizzazione intracellulare, l'attivazione di cascata infiammatoria, e sopprimere la risposta immunologica dell'ospite, attivando altresì virus latenti. Inoltre, gli autori ritenevano possibile che, esercitando un'azione vasoattiva e riducendo la vasodilatazione, i corticosteroidi influenzassero la persistenza della febbre e la disseminazione dell'agente infettivo (8).

Terapia con steroide sistemico nel paziente pediatrico con polmonite di comunità grave e complicata (CCAP)

La maggior parte dei casi di CAP in età pediatrica guarisce con terapia medica, tuttavia il 3% dei pazienti può sviluppare complicanze quali versamenti pleurici, empiema, polmonite necrotizzante e ascesso polmonare (11) con ospedalizzazione e decorso clinico prolungato. La terapia steroidea è fortemente dibattuta in questi casi, soprattutto in ambito pediatrico, per il quale le evidenze scientifiche sono ancora carenti. Una Cochrane comprendente 17 studi RCT ha evidenziato come lo steroide riduca la mortalità e la morbilità negli adulti con CCAP, ma non la mortalità, negli adulti e nei bambini con CAP non grave (10). Una review ha evidenziato come l'impiego di prednisone in bambini affetti da CCAP si associ ad un minor rischio di fallimento terapeutico e ad una riduzione dell'ospedalizzazione (12).

La polmonite da *Mycoplasma pneumoniae* è responsabile del 10-40% dei casi di CAP che occasionalmente può progredire verso una CAP grave, nonostante un'appropriata terapia antibiotica anche con macrolidi (13). Il metilprednisolone ad alte dosi (30 mg/kg die per 3 giorni) può avere beneficio nella CAP da *M. Pneumoniae* refrattaria grave nei bambini (14).

In caso di versamento pleurico, che complica fino al 13% dei casi di CAP in età pediatrica, il desametasone può facilitare la guarigione (15).

Una revisione sistematica eseguita su 85 studi, di cui 68 RCT, ha dimostrato che un ciclo di steroidi sistemici nei bambini sotto i 6 anni con patologia respiratoria acuta non si associa ad effetti collaterali importanti (16).

CONCLUSIONI

Fino ad un terzo dei bambini con CAP è trattato con steroidi sistemici. La somministrazione di steroidi sistemici può essere considerata nei bambini con CAP da lieve a moderata quando il bambino presenta wheezing, difficoltà respiratoria o storia di asma. Tuttavia, nessuna raccomandazione è al momento disponibile sull'uso degli steroidi nella CAP senza wheezing e nella CCAP a causa della scarsità dei dati. Non sono disponibili evidenze sufficienti anche rispetto al dosaggio o alla tipologia di steroidi da scegliere.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bradley JS, 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(7): e25-76.
- (2) Nicoletti G, et al. *Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting*. J Chemother. 2006; 18(6): 589-602.
- (3) World Health Organization. *Pneumonia in children*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Last Access: March 29, 2024.
- (4) Wan YD, et al. *Efficacy and safety of corticosteroids for community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis*. Chest. 2016; 149: 209-19.
- (5) Weiss AK, et al. *Adjunct corticosteroids in children hospitalized with community-acquired pneumonia*. Pediatrics. 2011; 127(2): e255-63.
- (6) Navanandan N, et al. *Impact of Adjunct Corticosteroid Therapy on Quality of Life for Children With Suspected Pneumonia*. Pediatr. Emerg. Care. 2023; 39(7): 482-487.
- (7) Ambroggio L, et al. *Adjunct systemic corticosteroid therapy in children with community-acquired pneumonia in the outpatient setting*. J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. 2015; 4(1): 21-7.
- (8) Zhang L, et al. *Low-dose corticosteroid treatment in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a retrospective cohort study*. Front. Pediatr. 2020; 8: 566371.
- (9) Bao YX, et al. *Atopy: a risk factor of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia?*. Clin. Respir. J. 2017; 11(6): 931-4.
- (10) Stern A, et al. *Corticosteroids for pneumonia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 12(12): CD007720.
- (11) de Benedictis FM, et al. *Complicated pneumonia in children*. Lancet. 2020; 396(10253): 786-798.
- (12) Seagraves T, et al. *Are corticosteroids beneficial in the treatment of community-acquired pneumonia?* Ann Emerg Med. 2019; 74(1): e1-e3.
- (13) Radisic M, et al. *Severe acute lung injury caused by Mycoplasma pneumoniae: potential role for steroid pulses in treatment*. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 1507-1511.
- (14) You SY, et al. *Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children*. Allergy Asthma Immunol. Res. 2014; 6(1): 22-6.
- (15) Tagarro A, et al. *Dexamethasone for parapneumonic pleural effusion: a randomized, double-blind, clinical trial*. J. Pediatr. 2017; 185: 117-123.e6.
- (16) Fernandes RM, et al. *Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open. 2019; 9(8): e028511.