

Infezioni dell'Apparato Respiratorio

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Eziologia

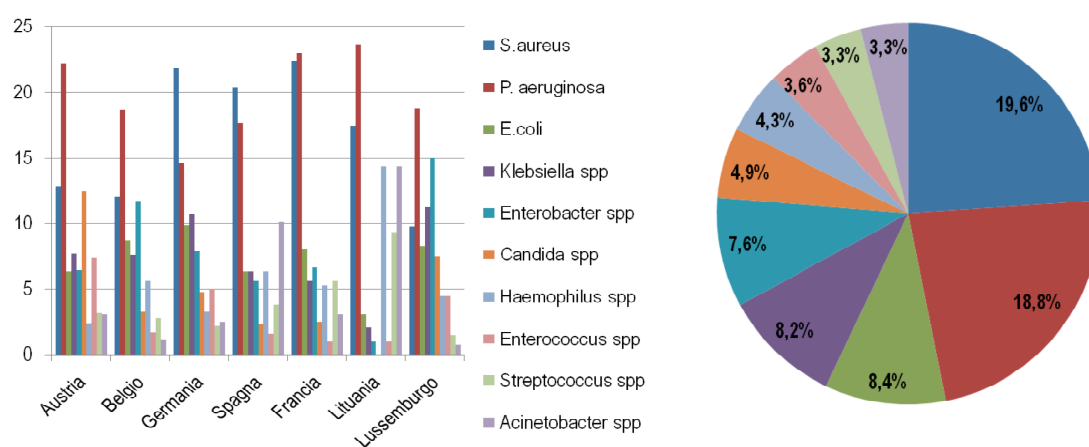
Le infezioni delle vie respiratorie si distinguono clinicamente in infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie. Il raffreddore comune, la faringite acuta aspecifica, la laringite, la tracheite presentano generalmente un'eziologia virale (rhinovirus, adenovirus, coxsackie virus, virus influenzali, virus parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, virus del morbillo, etc.); possibile comunque anche un'eziologia batterica in particolare in caso di faringite (*Streptococcus pyogenes*), tracheo-bronchite (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), epiglottite (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Neisseria catharralis*).

La bronchite acuta è generalmente dovuta ad infezioni virali (adenovirus, rhinovirus, virus respiratorio sinciziale, virus influenzali e parainfluenzali) o batteriche (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catharralis*). Anche l'esposizione ad agenti inquinanti quali polveri, agenti chimici, fumo di sigaretta può esser causa o concausa dell'insorgenza di quadri clinici di bronchite acuta.

La bronchite cronica invece è primariamente associata ad una persistente stimolazione bronchiale irritativa; il fumo di sigaretta rappresenta indiscutibilmente la causa principale di bronchite cronica. Il principale agente eziologico della bronchiolite è il virus respiratorio sinciziale (RSV). Altri microrganismi implicati possono essere i virus parainfluenzali (tipo 1,2,3), il virus influenzale tipo B, gli echovirus, i rhinovirus, l'adenovirus (tipi 1-2 e 5), il *Mycoplasma pneumoniae* (responsabile dei casi che colpiscono i bambini in età scolare). In caso di etiologia da adenovirus, la bronchiolite è definita obliterante a causa della caratteristica distruttività osservabile a carico dei bronchioli respiratori.

Per quel che riguarda le polmoniti infettive, la tipologia degli agenti eziologici dipende da numerosi fattori quali l'età anagrafica, lo stato immunitario, eventuali comorbidità, la via di acquisizione (Tabella 1 e 2). Nel complesso, le forme di polmonite infettiva acquisite in comunità, nell'80-90% dei casi sono dovute a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*; il restante 10-20% è causato da virus (virus influenzali e parainfluenzali, adenovirus, virus respiratorio sinciziale), *Staphylococcus aureus*, batteri gram negativi. Per ciò che riguarda invece la polmonite nosocomiale, i microrganismi più frequentemente isolati sono batteri gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp*), stafilococchi (aureo, coagulasi negativi), *L. pneumophila*, *S. pneumoniae*, miceti (*Aspergillus fumigatus*, *Candida spp*, ecc.). E' importante sottolineare che nelle infezioni nosocomiali la frequenza e la tipologia degli agenti eziologici dipendono anche dalle caratteristiche epidemiologiche locali. Altri microrganismi meno frequentemente implicati nell'eziologia delle polmoniti infettive si osservano in situazioni particolari sono: *Pneumocystis jiroveci* (in pazienti affetti da AIDS), *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Histoplasma capsulatum* in soggetti esposti ad alcuni animali (uccelli, conigli, pipistrelli, ecc) che rappresentano i serbatoi naturali dell'infezione.

Eziologia di polmonite nosocomiale in terapia intensiva (studio HELICS: 725 reparti in 7 paesi europei, 2004-2005)



Per ciò che concerne l'eziologia virale, accanto ai virus con elettiva localizzazione polmonare (virus influenzali e parainfluenzali, adenovirus, virus respiratorio sinciziale), sono numerosi i virus che possono interessare l'apparato respiratorio in corso di malattia sistemica (morbillo, parotite epidemica, varicella-zoster, herpes virus 1, CMV, etc.). Infine bisogna ricordare che alcune condizioni cliniche rappresentano dei fattori di rischio per l'associazione a specifiche infezioni (Tabella 2).

La tubercolosi (TBC), infine, è una malattia infettiva ad elettiva localizzazione polmonare che, però, può interessare virtualmente qualsiasi organo; l'agente eziologico della TBC appartiene al *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). Il micobatterio, una volta acquisito, induce una risposta immunitaria capace di arginare la progressione della malattia, ma che non permette l'eradicazione del micobatterio. Qualora l'immunosorveglianza dovesse divenire meno efficace (anche transitoriamente), il micobatterio può riattivarsi, determinando una recidiva di malattia tubercolare la cui espressione clinica può essere molto variabile.

Tabella 1: Agenti eziologici più frequentemente causa di polmoniti infettive

Pazienti non Ospedalizzati	Pazienti ospedalizzati non in terapia intensiva	Pazienti ospedalizzati in terapia intensiva
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>E. coli</i>
Virus respiratori *	<i>Legionella spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>
	Virus respiratori *	<i>Legionella spp</i>
		<i>S. aureus</i>
		Stafilococchi coagulasi negativi
		<i>S. pneumoniae</i>
		<i>A. fumigatus</i>
		<i>Candida spp</i>

* virus influenzali e parainfluenzali, adenovirus, virus respiratorio sinciziale

Tabella 2: Fattori di rischio/condizioni predisponenti per polmonite infettiva e microrganismi associati

Fattore anamnestico	Microrganismi associati
Alcolismo	<i>S. pneumoniae</i> , batteri anaerobi, <i>M. tuberculosis</i>
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), fumo di sigaretta	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp</i> , Enterobacteriaceae
Esposizione a urine/escrementi di uccelli, cantieri, cave	<i>C. psittaci</i> , <i>H. capsulatum</i>
Esposizione a conigli	<i>F. tularensis</i>
Infezione da HIV/AIDS	<i>M. tuberculosis</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , citomegalovirus
Esposizione in fattorie	<i>C. burnetii</i> (animali), <i>Aspergillus spp</i> (granai/fienili)
Post-influenza	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , virus influenzali
Aspirazione (« <i>ab ingestis</i> »)	Enterobacteriaceae, infezioni miste da batteri aerobi/anaerobi
Fumo di marijuana	<i>Aspergillus spp</i>
Anomalie anatomiche polmonari (bronchiectasie, fibrosi cistica, etc.)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Neutropenia	<i>Aspergillus spp</i> , zigomi ceti
Asplenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Terapia antibiotica recente o ospedalizzazione	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>
Terapia cronica steroidea	<i>P. aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae, <i>Aspergillus spp</i>
Tossicodipendenti per via venosa	<i>S.aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , batteri anaerobi
Bioterrorismo	<i>B. anthracis</i>

Epidemiologia

Dai dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le infezioni respiratorie sono causa di circa il 10% dei decessi annualmente registrati nel mondo, 20% considerando la sola popolazione pediatrica di età inferiore a 5 anni. Sebbene la mortalità per infezioni respiratorie nei paesi industrializzati sia relativamente bassa grazie all'ampia disponibilità di strutture sanitarie, personale qualificato e farmaci adeguati, esse rimangono comunque una delle principali cause di assenza dal lavoro, con conseguenze socio-economiche rilevanti. L'OMS stima che circa un terzo della popolazione mondiale sia infetta da *M. tuberculosis* e, quindi, in grado di sviluppare la malattia. La maggioranza dei casi di tubercolosi si registra nei Paesi a risorse limitate ma, negli ultimi anni, la diffusione della patologia anche nei Paesi industrializzati è in aumento, pur non raggiungendo livelli allarmanti.

Le infezioni respiratorie sono tra le patologie più contagiose e diffusibili e, pertanto, presentano generalmente un profilo epidemiologico di tipo epidemico, più frequente nelle stagioni freddo-umide (per ridotta motilità ciliare, maggiore sopravvivenza dei virus in ambiente esterno, stabilizzazione delle particelle di Flügge) e generalmente limitato a comunità chiuse (es. asili, scuole, caserme, uffici, etc.). In generale, fatta eccezione per alcuni agenti eziologici particolari (es. *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, etc.), il serbatoio è rappresentato dall'uomo ammalato o portatore; il

primo è causa diretta del perpetrarsi dei focolai epidemici, mentre il secondo garantisce la sopravvivenza del microrganismo nel periodo interepidemico. La contagiosità dell'infezione dipende dal microrganismo e dalle caratteristiche ambientali (temperatura, umidità, sovraffollamento, etc.). L'enorme incremento della mobilità degli individui grazie ai progressi del settore dei sistemi di trasporto, nonché alla maggiore interconnessione socio-economica delle popolazioni, aumenta il rischio di diffusibilità di agenti infettivi respiratori ad elevato rischio pandemico (es. influenza, SARS), che necessitano di un sistema di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica costantemente attivo a livello internazionale.

Patogenesi

Le infezioni respiratorie sono classicamente malattie a trasmissione aerea, anche se è possibile che la localizzazione alle basse vie respiratorie sia secondaria a diffusione ematogena di microrganismi circolanti in corso di batteriemie e/o sepsi; in soggetti defedati, infine, sono possibili infezioni (generalmente polmoniti) "*ab ingestis*" da flora saprofita ed anaerobia. La porta di ingresso più frequentemente utilizzata dai microrganismi patogeni è rappresentata dalle prime vie aeree e dalle congiuntive, mentre l'eliminazione microbica avviene attraverso le particelle di Flügge che vengono disperse nell'ambiente esterno tramite tosse e starnuti. La trasmissione della tubercolosi per via aerea è possibile solo in caso di forme polmonari cavitari con comunicazione bronchiale (forme "aperte" o "bacillifere").

Le vie aeree sono in continua e diretta comunicazione con l'ambiente esterno e sono pertanto esposte ad un grande varietà di microrganismi patogeni. Inoltre gli insulti irritativi ambientali (contaminanti atmosferici, fumo di sigaretta, polveri da esposizione professionale, aria fredda, etc.) possono essere causa di alterazioni tissutali delle vie aeree che facilitano la colonizzazione microbica, in funzione anche della variabilità chimico-fisica (pH, umidità, temperatura) esistente lungo il decorso dell'albero respiratorio.

Aspetti Clinici

Le **infezioni virali delle alte vie aeree** si manifestano con un esordio brusco, caratterizzato dalla presenza di sintomi e segni locali cui si associano disturbi generali quali febbre, astenia, artromialgie; in assenza di complicazioni, tale quadro è generalmente autolimitante. In caso di sovrainfezione batterica possono manifestarsi quadri di sinusite, otite, faringotonsillite essudativa associata a febbre, cefalea, faringodinia, disfagia, tosse generalmente secca e, in caso di interessamento laringeo, anche abbaiente. In caso di faringite streptococcica possono comparire complicanze tardive a patogenesi immunologica da reazione crociata autoimmune quali reumatismo articolare acuto, glomerulonefrite acuta diffusa, eritema nodoso. Nelle forme gravi di laringite pediatrica è possibile il riscontro di ipossia acuta con stridore inspiratorio da ostruzione del flusso aereo (croup laringeo). Spesso le infezioni delle prime vie aeree precedono quadri di **bronchite acuta** il cui sintomo principale è la tosse inizialmente secca, successivamente produttiva con espettorato mucoso, quindi mucopurulento in caso di sovrainfezione batterica. All'ascoltazione del

torace si possono apprezzare ronchi nei quadri di tracheobronchite e rantoli a piccole e medie bolle qualora prevalga il coinvolgimento bronchiale. Le riacutizzazioni della bronchite cronica sono caratterizzate da un aumento della tosse (frequenza, qualità e quantità dell'espettorato) e della dispnea, senza segni clinici e radiologici di polmonite. La **bronchiolite** si osserva più frequentemente nei bambini di età inferiore a 2 anni manifestandosi con febbre, tosse sibilante e parossistica, dispnea, tachipnea, irritabilità. All'esame obiettivo si osservano tachipnea (60-80 atti respiratori/minuto), allungamento delle pinne nasali, rientramenti intercostali; all'auscultazione del torace è possibile percepire rantoli fini e diffusi (al termine dell'inspirazione e all'inizio dell'espirazione) e sibili espiratori. Nelle fasi critiche delle forme più gravi i rumori respiratori sono appena udibili a causa di ostruzione bronchiolare quasi completa e conseguente atelettasia; possono esser presenti episodi di apnea. La bronchiolite può assumere un decorso particolarmente grave nei bambini affetti da fibrosi cistica, immunodeficienza, displasia broncopolmonare, cardiopatia congenita.

Le manifestazioni cliniche delle **polmoniti infettive** dipendono sia dai microrganismi causali che dalla competenza immunitaria dell'ospite. I sintomi generalmente osservabili in corso di polmonite sono febbre, tosse (secca o produttiva), dispnea e cianosi (in funzione dell'entità del coinvolgimento alveolare e/o interstiziale), tachipnea, dolore toracico (in caso di coinvolgimento pleurico), eventualmente associati a sintomi generici quali astenia, malessere, cefalea. In generale le polmoniti batteriche "tipiche" sono caratterizzate da processi infettivi alveolari ad esordio brusco con febbre elevata, tosse produttiva, dispnea variabile, dolore toracico in caso di coinvolgimento pleurico e reperto obiettivo dell'area interessata variabile in relazione allo stadio anatomopatologico in cui si trova il parenchima polmonare interessato dal processo infettivo (alterazione della mobilità respiratoria toracica, ipofonesi plessica, aumento del fremito vocale tattile (FVT), rantoli crepitanti inspiratori o espiratori, riduzione o assenza di murmure vescicolare e comparsa di soffio bronchiale, eventuali rumori da sfregamento se presente coinvolgimento pleurico). In caso di eziologia streptococcica (*S. pneumoniae*) vi è tipicamente l'interessamento lobare con conseguente aumento del lavoro cardiaco, l'espettorato è "rugginoso" ed è frequente la comparsa di *herpes labialis*; possibile la disseminazione ematogena del batterio e conseguente comparsa di gravi quadri di meningite ed endocardite. In caso di polmonite da *Haemophilus influenzae* l'espettorato può assumere aspetto di color verde-mela e la disseminazione ematogena, rara nell'immunocompetente, può causare quadri di meningite. Per quanto concerne la polmonite stafilococcica, questa è generalmente secondaria alla diffusione ematogena a partenza da altri siti di infezione (es. cute, endocardite), oppure rappresentare la complicanza di una polmonite virale (es. influenzale, morbillosa); il quadro clinico-radiologico è generalmente a focolai multipli e bilaterali con tendenza a confluire in ascessi e, talora, è possibile osservare forme fulminanti necrotizzanti ad esordio acutissimo e decorso rapidamente infausto. La polmonite da *Klebsiella pneumoniae* ha generalmente un'estensione lobare con predilezione per i lobi superiori e l'espettorato è tipicamente di color "gelatina di ribes" e consistenza viscosa. Le polmoniti virali e le polmoniti batteriche "atipiche" (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, etc.) colpiscono principalmente i giovani adulti e sono a localizzazione prevalentemente interstiziale; sono caratterizzate da esordio graduale dei sintomi (astenia, malessere, tosse non produttiva, febbre moderata) e sono associate a reperto obiettivo modesto o assente. La **polmonite da legionella**, considerata un problema

emergente in sanità pubblica, è causata dal batterio gram negativo *Legionella spp.* che è ubiquitario e colonizza principalmente le acque ($5 < \text{pH} < 8,5$; $0^\circ\text{C} < \text{temperatura} < 68^\circ\text{C}$); tali caratteristiche permettono a questo batterio di prediligere la colonizzazione di tubature idriche e sistemi di condizionamento, cui segue la possibilità che casi sporadici causino la comparsa di veri e propri focolai epidemici. La trasmissione interumana non è stata dimostrata, per cui la fonte di infezione è di tipo ambientale. *Legionella spp.* è stata isolata nel 1976, in occasione di un'epidemia di polmonite (221 casi di cui 34 con esito fatale) osservata nel corso di un raduno di ex-legionari in un albergo della città statunitense di Filadelfia. Il microrganismo isolato e caratterizzato è stato definito *L. pneumophila*, il cui sierotipo 1 rappresenta la specie responsabile della stragrande maggioranza dei casi di malattia. La legionellosi si manifesta clinicamente con due forme: una forma simil-influenzale autolimitantesi nell'arco di 4-5 giorni (malattia di Pontiac) ed una forma di infezione polmonare significativamente grave, generalmente a focolai parenchimali multipli. Il periodo di incubazione varia da 2 a 10 giorni (in media 7 giorni) e l'esordio della sintomatologia è spesso graduale. Le manifestazioni cliniche non sono patognomoniche, ma possono essere anche molto gravi. I sintomi generalmente presenti sono febbre alta, tosse secca (o poco produttiva), dispnea, cui si possono associare disturbi neurologici di gravità variabile (dalla cefalea alla letargia), vomito o diarrea, segni di epatite e/o compromissione renale. In assenza di trattamento antibiotico mirato la polmonite da legionella è gravata da un elevato rischio di mortalità, aumentato nelle forme nosocomiali, principalmente qualora colpisca soggetti anziani e/o immunodepressi.

L'infezione tubercolare primaria polmonare nei soggetti immunocompetenti generalmente non evolve in patologia clinicamente attiva, residuando sotto forma del cosiddetto complesso primario polmonare (nodulo e adenopatia satellite alla radiografia del torace). La **tubercolosi polmonare** clinicamente attiva si distingue in forma primaria e post-primaria. La forma primaria presenta un esordio generalmente brusco con febbre sub-continua, sudorazione profusa e tosse con scarsa espettorazione; possibili manifestazioni extra-polmonari di questa fase di malattia sono la cherato-congiuntivite flitturnolare e l'eritema nodoso. Talvolta alla regressione del focolaio parenchimale, il serbatoio linfoghiandolare locoregionale rimane attivo (adenopatia tubercolare ilare attiva) e si manifesta clinicamente in maniera acuta o subacuta con febbre, sudorazione notturna, tosse secca e deterioramento delle condizioni generali. In caso di soggetti immunodepressi il focolaio primitivo può evolvere causando, oltre alla formazione di cavità polmonari ed adenopatie satelliti, anche la diffusione broncogena (brucopolmonite caseosa) o ematogena (forma miliare acuta primaria). La forma post-primaria (da reinfezione endogena o esogena) può essere distinta in: 1) tubercolosi polmonare essudativa, caratterizzata da focolai multipli essudativo-caseosi confluenti dalla cui estensione dipendono esordio e decorso clinico; 2) tubercolosi cavitaria cronica (tisi); nella fase di formazione delle caverne predominano sintomi generali (astenia, febbricola, calo ponderale, sudorazione), mentre successivamente compaiono tosse con scarsa espettorazione ed episodi di emottisi, dispnea variabile; 3) tubercolosi miliare; consiste in una vera e propria sepsi tubercolare a partenza da un focolaio colliquato (generalmente un linfonodo) che si rompe in un vaso sanguigno o linfatico determinando una diffusione intraparenchimale ("miliare circoscritta") o extra-toracica ("miliare diffusa") dalla cui entità dipendono esordio e decorso clinico. La tubercolosi extra-polmonare rappresenta per lo più una manifestazione clinica della forma post-primaria e, pur potendo interessare tutti gli organi, si localizza più frequentemente a livello di pleura, meningi,

apparato uro-genitale, tessuto osseo (vertebre, epifisi delle ossa lunghe), linfonodi superficiali (scrofula) e profondi, intestino. I pazienti con infezione da HIV sono più suscettibili a sviluppare quadri clinici sintomatici a seguito della primo-infezione micobatterica e presentano un'incidenza maggiore di forme extra-polmonari; da ricordare, infine, che la tubercolosi rientra anche tra le patologie da immuno-ricostituzione che si possono osservare nei pazienti che iniziano terapia antiretrovirale.

Diagnosi

La semeiotica clinica attentamente applicata in un rigoroso esame obiettivo, associata ad una corretta valutazione anamnestica, costituiscono il primo passo fondamentale nel processo diagnostico delle infezioni respiratorie. Per ciò che riguarda l'ausilio fornito dagli esami di laboratorio in ambito diagnostico, sono utili la misurazione degli indici di flogosi associata ad una valutazione emocromocitometrica che permette di discriminare tra forme microbiche diverse sulla base delle modificazioni della formula leucocitaria; in caso di legionellosi è possibile il riscontro di iposodiemia. Le sierologie specifiche sono scarsamente utili in ambito diagnostico-clinico, avendo maggiore valenza ai fini epidemiologici. L'esame microbiologico dell'espettorato (esame diretto, esame colturale, PCR) può esser utile per definire l'eziologia, ma è spesso complicato dalla presenza di flora orofaringea che contamina il campione di espettorato. In caso di infezione delle basse vie respiratorie è molto utile il ricorso alla radiografia del torace in doppia proiezione sia in termini diagnostici per l'identificazione di eventuali aspetti radiologici tipici (es. polmonite lobare da *S. pneumoniae*, aspetto a vetro smerigliato di infiltrati da *M. pneumoniae*), che per il monitoraggio dell'efficacia terapeutica; a tal proposito è importante ricordare che la "guarigione radiologica", proprio per le caratteristiche dei tessuti nelle varie fasi di risoluzione dei processi flogistico/infettivi e della loro conseguente radio-penetrabilità, è sempre temporalmente successiva alla guarigione osservabile clinicamente. Nei casi in cui la dispnea costituisca un sintomo preponderante della sintomatologia respiratoria, vi è l'indicazione alla realizzazione dell'esame emogasanalitico al fine di definire principalmente il grado di ossigenazione e l'equilibrio acido-base. In caso di quadri di sospette polmoniti con mancata risposta clinico-radiologica ad una terapia antibiotica congrua, è utile il ricorso ad esame TC per poter eventualmente escludere forme tubercolari o neoplasie primitive o secondarie. Per quel che riguarda la diagnosi di polmonite da legionella, considerata la specificità dei terreni di coltura necessari e la lentezza della crescita microbica (4-10 giorni), il ricorso alla ricerca dell'antigene urinario si è dimostrato molto utile in ambito clinico; deve però esser ricordato che l'antigene per legionella, pur divenendo positivo precocemente in corso di malattia, rimane tale anche per 60 giorni e durante la terapia antibiotica rendendo più difficile poter discriminare tra forme acute, pregresse e in fase di convalescenza. Per quel che concerne la tubercolosi polmonare, la diagnosi di certezza si basa sull'esame microscopico diretto del campione di espettorato o liquido di bronco lavaggio che evidenzia tipicamente bacilli alcool-acido resistenti (colorazione di Ziehl-Neelsen); l'isolamento colturale del micobatterio necessita di terreni specifici ed è divenuta più rapida (9-16 giorni) grazie all'introduzione del metodo radiometrico BACTEC. L'isolamento micobatterico, oltre a confermare il sospetto diagnostico clinico-radiologico, permette di realizzare l'antibiogramma al fine di identificare al meglio il profilo di suscettibilità del

micobatterio ai diversi farmaci ad attività antitubercolare. Le tecniche molecolari basate sull'amplificazione del DNA micobatterico sono utili solo in caso di tubercolosi polmonare non essendo ancora state ben standardizzate per le altre localizzazioni di malattia. L'intradermoreazione (test di Mantoux) è a tutt'oggi di notevole utilità per la realizzazione di studi epidemiologici, ma la sua importanza in ambito di diagnostica clinica è relativa sia per la sua bassa sensibilità nelle forme attive nei soggetti immunodepressi, sia per la sua ridotta specificità, in quanto può risultare positiva nelle micobatteriosi atipiche e nei vaccinati con BCG (Bacillo di Calmette-Guerin). Si tratta di una reazione di ipersensibilità ritardata provocata dall'inoculo intradermico di PPD (purified protein derivative), il cui grado di reazione locale (eritema, edema, indurimento, ulcerazione) è legato all'interazione dell'antigene con i linfociti T sensibilizzati da un precedente contatto con il germe. Pertanto una positività all'intradermoreazione con PPD (5 UI nei soggetti immunocompetenti, 10 UI negli immunodepressi) che si osserva a 48-72 ore dall'inoculo, indica semplicemente un pregresso contatto o una pregressa vaccinazione con BCG, ma non fornisce informazioni diagnostiche sulla malattia in atto, tranne nei casi in cui sia osservabile un viraggio da negatività a positività della reazione. Da sottolineare infine che, in caso di soggetti particolarmente immunodepressi, una PPD negativa non esclude la possibilità che il paziente sia entrato in contatto con il germe, né tanto meno può permettere di escludere un'infezione tubercolare in atto. Negli ultimi anni stanno acquisendo sempre più importanza i cosiddetti test immunologici (Quantiferon, Elispot) per la diagnosi di malattia tubercolare. Tali test si basano essenzialmente sulla produzione di IFN- γ da parte di linfociti T in risposta a stimoli antigenici specifici (proteine ESAT-6 e CFP-10 codificate dal gene RD-1 di *M. tuberculosis*). La specificità antigenica, inoltre, evita la cross-reattività in caso di infezione con micobatteri non tubercolari ed in soggetti vaccinati con BCG. Tali test sono particolarmente utili per l'identificazione di infezioni tubercolari latenti, la valutazione diagnostica in soggetti immunodepressi e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica.

Evoluzione e Prognosi

Le infezioni virali delle alte vie aeree sono generalmente autolimitanti, mentre le forme batteriche generalmente regrediscono con un'adeguata terapia antibiotica. Un'eccezione in tal senso è rappresentata dal croup laringeo in bambini di meno di due anni di età che può causare un grave quadro di insufficienza respiratoria acuta. Nei bambini di età inferiore a 2 anni una particolare attenzione deve essere posta in caso di diagnosi di bronchiolite che, sebbene rappresenti un processo che tende ad autorisolversi, in una piccola percentuale di bambini può andare incontro a complicazioni respiratorie che necessitano di terapie di supporto in regime ospedaliero; una percentuale significativa di bambini che hanno avuto la bronchiolite sviluppa inoltre un'iperreattività delle vie respiratorie nella seconda infanzia. La prognosi della polmonite infettiva dipende dalla precocità della diagnosi e dell'inizio di adeguata terapia antibiotica, dallo stato di immunocompetenza, dalla presenza di comorbidità, dall'età anagrafica e dalle condizioni generali del paziente. Gli score scaling systems (Tabella 3) permettono di definire un rischio teorico di mortalità in base agli elementi clinici e laboratoristici. Il rischio di mortalità può, nei casi più gravi, raggiungere il 30-45% dei casi. Le forme di polmonite nosocomiale sono gravate da un rischio prognostico peggiore che dipende dalle condizioni cliniche del paziente, dall'eziologia microbica

batterica più variegata e spesso caratterizzata da profili di antibiotico resistenza che rendono più difficile il raggiungimento di un successo terapeutico. Per quel che riguarda la malattia tubercolare, la prognosi dipende dalla competenza immunologica del paziente, dalla localizzazione di malattia, dalla tempestività e congruità del trattamento antitubercolare, dalla compliance del paziente alla terapia e dalla suscettibilità micobatterica ai farmaci antitubercolari. L'avvento della terapia antimicobatterica di combinazione ha determinato una drastica riduzione della mortalità, sia per le forme polmonari che extra-polmonari.

Tabella 3: Sistemi di score-scale per gravità clinica delle polmoniti infettive

Score-scale	Variabile	Punti	Score	Rischio mortalità
Pneumoniae Severe Index (PSI) score*	Paziente di età < 50 anni senza fattori di rischio		classe I	Minimo
	Età maschi	n° anni	< 70 punti (classe II)	Basso
	Età femmine	n° anni -10		
	Casa di riposo per anziani	+10		
	Neoplasie	+30		
	Epatopatie	+20		
	Insufficienza cardiaca	+10	71-90 punti (classe III)	Basso
	Vasculopatie cerebrali	+10		
	Nefropatie	+10		
	Alterazioni del respiro	+20	91-130 punti (classe IV)	Medio ¹
	Frequenza respiratoria >30/min	+20		
	Pressione arteriosa <90mmHg	+20		
	Temperatura corporea <35° o >40°C	+15		
	Frequenza cardiaca >125/min	+10		
	pH <7,35	+30	> 130 punti (classe V)	Elevato ¹
	Azotemia >10,7mmol/L	+20		
	Sodio <130mEq/L	+20		
	Glucosio >13,9 mmol/L/TD>	+10		
	Ematocrito <30%	+10		
PO2 <60mmHg e/o satO2 <90%	+10			
Versamento pleurico	+10			
Sistema CRB65	Stato mentale alterato	1	0-1 2 3-4	< 2% 8% 31%
	Frequenza respiratoria >30/min	1		
	Pressione arteriosa <90mmHg	1		
	Età > 65 anni	1		
Severe Community Acquired Pneumonia score §	pH < 7,3	13	< 10	Minimo
	P.A. max < 90 mmHg	11		
	F.R. > 30/min	9		
	Azotemia > 30 mg/dl	5	10-19	10%
	Stato mentale alterato	5		
	PaO2/FiO2 < 250 mmHg	6	20-30	30-45%
	Età > 80 anni	5		
	Infiltrati bilaterali multipli	5		

* basato sull'osservazione di 14000 pazienti in USA § basato sull'osservazione di 1820 pazienti in Spagna

¹ punteggi >90 sono indicativi per ricovero ospedaliero e terapia antibiotica infusione

Terapia

Le infezioni virali dell'apparato respiratorio non necessitano di terapia eziologica (eccetto casi particolari in soggetti immunodepressi) essendo generalmente autolimitanti. In alcuni casi di bronchiolite grave o croup laringeo può essere comunque necessario fornire un supporto respiratorio al paziente. In caso di superinfezione batterica o di quadri clinici ad eziologia batterica primitiva (faringotonsillite streptococcica, otiti o sinusiti purulente), è indicata la somministrazione di terapia antibiotica con Claritromicina 500 mg (1 cp x 2/die/10 giorni) o Azitromicina 500 mg (1 cp/die/5-7 giorni) o Clindamicina (600 mg x 4/die/5-7 giorni). Le bronchiti acute hanno generalmente un'eziologia virale, per cui è indicata la terapia antibiotica solo in caso di pazienti con quadro di complicazione da sovrainfezione batterica o perché affetti da comorbidità debilitanti (es. diabete mellito, immunodepressione, etc.). In questi casi, così come nei pazienti affetti da BPCO riacutizzata, è indicata la somministrazione di terapia antibiotica con Claritromicina 500 mg (1 cp x 2/die) o Cotrimossazolo 160/800 mg (1 cp x 2/die).

La terapia delle polmoniti infettive dipende dall'agente eziologico e dalle condizioni cliniche del paziente. Nelle polmoniti infettive batteriche, idealmente la terapia antibiotica dovrebbe essere impostata a seguito dell'isolamento dell'agente microbico (Tabella 4) con definizione del suo specifico profilo di antibiotico resistenza, nonché adattata alle caratteristiche cliniche di ogni paziente. Spesso però la terapia antibiotica deve essere impostata su base empirica (Tabella 5) e la durata e la via di somministrazione dipendono dalla gravità del quadro clinico. Nelle polmoniti nosocomiali, in attesa dell'isolamento microbico, la scelta della terapia antibiotica empirica si deve basare sulla tipologia e sullo spettro resistenza dei microbi circolanti nella specifica struttura sanitaria. In caso di pazienti ospedalizzati che sviluppino sintomatologia suggestiva di polmonite (non presente all'ingresso) meno di 2 giorni dopo il ricovero e che non presentino particolari fattori di rischio, è indicata la prescrizione di piperacillina/tazobactam (4,5 g x 3/die) qualora l'anamnesi sia positiva per assunzione recente di antibiotici. La terapia antibiotica empirica delle polmoniti batteriche comunitarie è formulata sulla base delle valutazioni clinico-epidemiologiche e della presenza di eventuali fattori di rischio del paziente. Relativamente alla terapia delle polmoniti batteriche, un'attenzione particolare deve essere posta alle forme da *Legionella spp* la cui terapia è costituita dalla somministrazione di antibiotici fluorochinolonici (Levofloxacina 750mg/die) e/o macrolidi (Azitromicina 500 mg/die).

La terapia della tubercolosi è basata sull'associazione di più farmaci antitubercolari, capaci di aggredire i micobatteri in ambiente intra ed extracellulare, al fine anche di ridurre il rischio di insorgenza di resistenza farmacologica. In linea di massima, in assenza di resistenza farmacologica, la terapia della tubercolosi consiste nell'associazione di 3 o 4 farmaci antitubercolari (isoniazide 300 mg/die + rifampicina 600 mg/die + pirazinamide 500 mg x 3/die ± etambutolo 400 mg x 3/die) per 2 mesi quale terapia di attacco, seguita da una terapia di mantenimento a 2 farmaci (isoniazide 300 mg/die + rifampicina 600 mg/die) la cui durata può variare da 4 mesi nelle forme polmonari, fino a 10 mesi ed oltre nelle forme extrapolmonari gravi (es. meningite tubercolare). In caso di

infezioni con ceppi di *M. tuberculosis* farmaco-resistenti, la terapia dovrà essere adattata sulla base dell'antimicobatterioγραμμα, e la sua durata complessiva può essere anche superiore a 18-24 mesi.

Tabella 4: Terapia antibiotica per eziologia batterica di polmoniti infettive comunitarie

Agente eziologico batterico sospetto	Antibiotici di I ^a scelta	Antibiotici di II ^a scelta	Note
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillina G, Amoxicillina	Macrolide, Cefalosporine, Clindamicina, Levofloxacina, Moxifloxacina	In caso di resistenza a penicillina (MIC > 2 µg/ml): scelta basata su antibiogramma
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillina	Fluorochinoloni, Doxiciolina, Azitromicina	Se ceppo produttore di β-lattamasi: cefalosporine II-III generazione, Amoxicillina/clavulanato
<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Macrolide, Tetraciclina	Fluorochinolone	
<i>Legionella spp</i>	Fluorochinolone, Azitromicina	Doxiciolina	
<i>C. psittaci</i>	Tetraciclina	Macrolide	
<i>S. aureus</i>	Oxacillina, Nafcillina	Cefazolina, Clindamicina	In caso di ceppi MRSA (meticillino resistenti) vancomicina o linezolid; in II ^a scelta cotrimossazolo
<i>Enterobacteriaceae</i>	Cefalosporine III ^a generazione, Carbapenemi	Piperacillina/tazobactam, Ampicillina/sulbactam, Fluorochinoloni	
<i>P. aeruginosa</i>	β-lattamici anti-pseudomonas (Ticarcillina, Piperacillina, Ceftazidime, Cefepime, Carbapenemico) + Levofloxacina o Ciprofloxacina o Aminoglicoside	Aminoglicoside + Levofloxacina o Ciprofloxacina	Terapia antibiotica di associazione
Anaerobi (aspirazione)	Piperacillina/tazobactam, Ampicillina/sulbactam, Clindamicina	Carbapenemico	
<i>C. burnetii</i> (febbre Q)	Tetraciclina	Macrolide	
<i>F. tularensis</i>	Doxiciolina	Gentamicina, Streptomicina	
<i>Y. pestis</i>	Gentamicina, Streptomicina	Doxiciolina, Fluorochinolone	
<i>B. anthracis</i>	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Doxiciolina	Rifampicina, Clindamicina, CAF	Per la II ^a scelta terapeutica utile realizzare prima una valutazione dell'antibiotico-resistenza

Tabella 5: Terapia antibiotica empirica per polmoniti batteriche

Tipo di paziente	Caratteristica	Antibiotico I ^a scelta	Antibiotico II ^a scelta
Paziente Ambulatoriale	Anamnesi negativa per uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti	Claritromicina 500 mg x 2/die per 7-10 giorni	Azitromicina 500 mg 1 cp/die per 7 giorni
	Co-morbidità* o storia di assunzione di terapia antibiotica nei 3 mesi precedenti	Levofloxacina 750 mg/die ¹ per 7-10 giorni	Ceftriaxone 2 g/die + Claritromicina 500 mg x 2/die per 7-10 giorni
Paziente ospedalizzato	Non in terapia intensiva	Levofloxacina 750 mg/die ¹ per 7-10 giorni	Ceftriaxone 2 g/die + Claritromicina 500 mg x 2/die per 7-10 giorni
	Terapia intensiva	Ceftriaxone 2 g/die + Claritromicina 500 mg x 2/die (o Azitromicina 500 mg/die) per 7-10 giorni	
	Terapia intensiva: sospetta eziologia da <i>Pseudomonas</i>	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3/die o Meropenem 1 g x 3/die o Imipenem 500 mg x 4/die + Levofloxacina 750 mg/die ¹ o Amikacina 20 mg/kg/die ¹ per 10-14 giorni	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3/die o Meropenem 1 g x 3/die + Amikacina 20 mg/kg/die ¹ + Azitromicina 500 mg/die per 10-14 giorni
	Terapia intensiva: sospetta eziologia da <i>S. aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)	Aggiungere alla terapia antibiotica Vancomicina 1 g x 2/die o Linezolid 600 mg x 2/die + Rifampicina 600 mg/die per 10-14 giorni	

* es. cardiopatia cronica, BPCO, epatopatia cronica, nefropatia cronica, diabete mellito, neoplasie, alcolismo, terapie immunosoppressive, asplenia. ¹ unica somministrazione/die

Profilassi

La prevenzione delle infezioni delle vie aeree si realizza *in primis* attraverso la riduzione dell'esposizione ad irritanti respiratori (fumo di sigaretta, polveri ed inquinanti ambientali, freddo) in quanto ciò evita la realizzazione di condizioni favorevoli all'instaurarsi di infezioni respiratorie. Le principali azioni preventive delle polmoniti infettive comunitarie sono rappresentate dalle vaccinazioni antipneumococcica e antiinfluenzale. Il vaccino anti-pneumococco è costituito dal polisaccaride capsulare del microorganismo e si somministra per via intramuscolare (con dose di richiamo a 5 anni). Il vaccino anti-influenzale è costituito da virus ucciso e viene somministrato per via intramuscolare con dosi di richiamo annuali. Queste due vaccinazioni sono indicate pressoché nelle stesse categorie di soggetti: età > 65 anni, cardiopatici, pneumopatici cronici, diabetici, splenectomizzati, immunodepressi, pazienti ricoverati in strutture di lungodegenza. Altre vaccinazioni da considerare quale forma di prevenzione di polmoniti infettive sono quelle contro

Bordetella pertussis ed *Haemophilus influenzae* (sierotipo b) che normalmente vengono praticate nell'infanzia. Per ciò che riguarda la prevenzione della polmonite da legionella è fondamentale provvedere ad un regolare ricambio dei filtri dei sistemi di condizionamento e, nelle strutture di accoglienza (sanitarie e non) monitorare la qualità delle tubature idriche, torri di raffreddamento, boiler e serbatoi di accumulo, docce, etc., provvedendo ad adeguato monitoraggio microbiologico associato a regolare trattamento antimicrobico preventivo. In ambito nosocomiale è fondamentale che il personale sanitario osservi le norme igieniche di base e disinfetti adeguatamente la strumentazione, in particolare quella utilizzata per l'assistenza respiratoria; è importante inoltre utilizzare i nebulizzatori con acqua sterile (non di rubinetto) e, per casi selezionati, ricorrere all'uso di mascherine respiratorie.

La chemioprolifassi antitubercolare ha l'obiettivo di prevenire la progressione della malattia tubercolare in soggetti che presentano un viraggio dell'intradermoreazione (da negativo a positivo) o un'intradermoreazione positiva, in particolare se presentano condizioni che potrebbero facilitare la riattivazione micobatterica (diabete, immunodepressione, anziani, etc.). Prima di iniziare la chemioterapia preventiva è indispensabile eseguire un approfondito esame clinico e gli esami necessari per escludere la presenza di una tubercolosi attiva. La chemioterapia preventiva antitubercolare, efficace nel 54-88% dei casi, si basa essenzialmente sulla somministrazione quotidiana di isoniazide per 6 mesi (fino a 12 mesi in caso di infezione da HIV). La somministrazione di isoniazide è controindicata in soggetti epatopatici per il rischio di un'epatite fulminante iatrogena. La vaccinazione antitubercolare si avvale del BCG (Bacillo di Calmette-Guerin) che deriva da un ceppo di *M. bovis* privato della propria virulenza grazie a vari passaggi colturali. Questo vaccino viene eseguito alla nascita in molti Paesi in via di sviluppo endemici per tubercolosi e, nei paesi industrializzati, solo in specifiche categorie di persone esposte a rischio di tubercolosi. La somministrazione del vaccino deve essere preceduta dalla realizzazione di un'intradermoreazione e va limitata solo ai soggetti con cutireazione negativa. La vaccinazione non protegge completamente dall'infezione, ma può ridurre significativamente la diffusione del processo tubercolare.