

# LA GESTIONE E IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Dott. Giuseppe Di Mauro, Dott. Lorenzo Mariniello  
Pediatri di famiglia ASL CE2 – Regione Campania

Le infezioni delle vie respiratorie del bambino rappresentano la patologia più frequente e nello stesso tempo più impegnativa nell'attività del pediatra di famiglia.

Molto è stato pubblicato sulla gestione di tale patologia, ma ciò che leggiamo sulle riviste, anche le più accreditate e sui testi non sempre corrisponde a quanto in pratica viene fatto in ambulatorio e a domicilio del paziente. Infatti molti sono i fattori che condizionano la gestione del singolo caso, fattori sia oggettivi connessi alle epidemie stagionali, che talora già anamnesticamente permettono di indirizzarci verso una diagnosi molto probabile, sia soggettivi legati al "background" del singolo paziente (anamnesi patologica, ansia dei genitori, adesione alla terapia, affidabilità della famiglia ecc.).

Se proviamo a confrontare l'attuale epidemiologia delle malattie infettive dei bambini con quella di alcuni decenni orsono troviamo uno scenario radicalmente cambiato. La patologia infettiva importante è stata abbattuta. Gli antibiotici, insieme ai vaccini, alla potabilizzazione dell'acqua, alla catena del freddo per gli alimenti e allo sviluppo dell'assistenza sanitaria diffusa, sono stati i fattori principali della caduta della mortalità per malattie infettive. La mortalità 1-14 anni è legata ormai quasi esclusivamente a incidenti traumatici e neoplasie maligne, ma nonostante questi contributi tende allo zero (0.1-0.3 per mille a seconda dell'età). La SIDS, pur con la riduzione della sua incidenza (0.64 casi/1000 bb nel 1999 in USA), è divenuta la prima causa di morte nei primi 12 mesi. Nel 1989 restano attivi tre batteri "cattivi" in grado di determinare sepsi e meningiti con relativa frequenza: *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), *Streptococcus pneumoniae* (PN) e *Neisseria meningitidis* (MN). I vaccini coniugati, recentemente scoperti e in via di perfezionamento tecnico e di coperture, possono eliminarli. L'Hib ha ridotto le sue sepsi del 95% in USA, dove la vaccinazione di massa è stata iniziata nel 1989 e del 76% in Italia, dove tale vaccinazione è stata iniziata nel 1995. Un perfezionamento dei vaccini per PN e MN e una vaccinazione universale farebbe sparire molto di ciò che resta (circa 300 sepsi/anno denunciate in Italia pur con certe sottostime). Ma la pediatria è cambiata con un aumento stratosferico della domanda di prestazioni nonostante il pieno benessere dei piccoli. Contestualmente è notevolmente lievitata la nostra attività ambulatoriale. Numerosi sono i fattori che influenzano tale domanda. In primis la bassa natalità: i figli "rari, unici e tardivi" sono diventati per questo preziosi, circondati da un mondo di anziani (genitori, zii, nonni, bisnonni) che li ritengono di continuo malati o potenzialmente ammalabili laddove godono di ottima salute.

I genitori sono sempre più impegnati per cui vogliono che i bambini stiano bene al più presto. L'attesa tra comparsa dei sintomi e richiesta di visita si è andata sempre più riducendo. Ne è derivato un aumento incontrollabile di prestazioni improprie negli studi dei pediatri di famiglia e dei codici bianchi e verdi nei Pronto Soccorso (+ 400% nell'ultimo decennio). Il lavoro delle mamme rende inevitabile il ricorso all'Asilo Nido. Ma il bambino immesso in comunità nelle prime fasi della vita ammala cinque volte di più. Prevalgono virus innocui che una volta si autorisolvevano con un po' di pazienza e con l'aiuto della nonna. Oggi determinano visite negli ambulatori dei Pdf, nei PS sino a ricoveri urgenti.

I bisogni di salute sono cresciuti enormemente, spinti dall'ansia irrefrenabile delle famiglie e favoriti dalla comodità di accesso ai nostri studi privi di barriere burocratiche ed economiche (ticket) e organizzati il più delle volte per appuntamento, con brevi tempi di attesa e logisticamente vicini ai pazienti.

Il risultato è un "ambulatorio irriconoscibile" rispetto a 10 anni orsono, spesso "impazzito" e inimmaginabile per chi non è Pdf oggi. Basta considerare che in alcuni giorni, durante periodi

epidemici, si effettuano decine e decine di visite ambulatoriali, gran parte delle quali banali, e condizionate dall'ansia dei genitori. In tali periodi è necessario e spesso stressante tenere alto lo stato di attenzione al fine di non farsi sfuggire la vera patologia.

Tale realtà va gestita per permettere al pediatra di famiglia di rivolgere le sue energie alle nuove esigenze poste dalle mutate condizioni sociali: bambini a rischio sociale, assistenza al bambino con malattie croniche attraverso adeguati piani in grado di favorire la "deospedalizzazione", il preservare e ripristinare il benessere psichico in età evolutiva, salvaguardia della salute degli adolescenti attraverso la partecipazione attiva a percorsi di prevenzione, informazione ed educazione sanitaria, attenzione ai maltrattamenti, abusi, sfruttamenti sessuali dei minori, lotta contro il lavoro minorile e contro il lavoro nero degli adolescenti, attenzione ai minori stranieri favorendo l'integrazione e l'utilizzo dei servizi.

Purtroppo le organizzazioni sanitarie dell'assistenza sono disposte come se esistessero ancora malattie scomparse e non fossero cambiati i bisogni di salute. Tali bisogni emergenti vengono di fatto trascurati in una "disorganizzazione organizzata" della pediatria italiana.

Gran parte dell'attività quotidiana del Pediatra di famiglia è rivolta al trattamento di infezioni "banali" delle vie aeree. Nella nostra pratica ambulatoriale abbiamo potuto constatare che il 30% dell'attività è rivolta a bambini sani (bilanci di salute, educazione sanitaria, vaccinazioni, screening), il 20% a faringotonsilliti, il 35% ad altre infezioni delle vie respiratorie, mentre le altre patologie occupano il restante 15%. Il pediatra di famiglia, nel gestire tale patologia deve decidere di volta in volta se sia necessario attuare un trattamento antibiotico. L'enorme sviluppo sia in termini di complessità che di volume dell'informazione medica negli ultimi anni ha reso la decisione più difficile. Gli antibiotici rappresentano uno strumento irrinunciabile di terapia che, peraltro, deve essere impiegato giudiziosamente sulla base di criteri generali.

La scelta dell'antibiotico, anche nel corso delle comuni infezioni ambulatoriali, non è semplice, soprattutto dopo la recente introduzione in commercio di nuove sostanze e la comparsa di resistenza agli antibiotici tradizionali.

Ogni anno vengono prescritti milioni di cicli di antibiotici del tutto inutili.

In uno studio effettuato negli Stati Uniti da Nyquist, pubblicato su JAMA si è osservato che gli antibiotici sono prescritti in età pediatrica nel 44% dei bambini affetti da raffreddore comune, nel 46% di quelli con URI e nel 75% di quelli con bronchite.

Noi medici riferiamo molti tipi di pressione che ci inducono a prescrivere antibiotici in condizioni in cui non vi è una evidente necessità. La causa più spesso riportata è l'attesa di una prescrizione antibiotica da parte dei genitori. La maggioranza dei genitori ritengono l'antibiotico il farmaco risolutivo di gran parte delle patologie infettive. In un recente questionario rivolto ai genitori di 400 pazienti, si è visto che l'83% erano convinti dell'utilità degli antibiotici in tutte le infezioni faringee, il 32% nel raffreddore, il 58% in caso di tosse, il 58% in caso di febbre. I genitori di pazienti con infezioni delle alte vie respiratorie o con bronchite non trattati con antibiotici hanno maggiori probabilità di essere insoddisfatti e di consultare nuovamente il proprio medico o altri medici. Peraltro la maggior parte dei genitori non riconosce di far pressione su noi medici per ottenere una prescrizione di antibiotici e una recente osservazione riportata da Hamm sottolinea che il grado di soddisfazione di gran parte dei genitori dopo una visita ambulatoriale per infezione respiratoria è correlato alla qualità dell'interazione paziente-medico e non alla prescrizione di antibiotici.

Ma la pressione psicologica di una parte dei genitori non è l'unico fattore che conduce all'abuso degli antibiotici da parte del pediatra. Un esagerato timore delle infezioni batteriche o della presenza di patogeni particolarmente pericolosi ci conduce talora ad alcuni errori prescrittivi: somministrazione di antibiotici per situazioni cliniche ad eziologia non batterica, uso di farmaci ad amplissimo spettro, uso di associazioni di antibiotici per forme dovute a germi conosciuti e sensibili ad antibiotici a spettro ristretto, impiego di profilassi per condizioni a basso o nullo rischio di sovrainfezione.

Spesso di fronte ad una forma febbrile prescriviamo antibiotici, anche quando ogni criterio clinico ed epidemiologico sembra indirizzare verso una patologia virale. Le giustificazioni addotte sono

essenzialmente due: impossibilità a differenziare le forme batteriche da quelle virali, la possibilità che la malattia, inizialmente virale, si complichino con una sovrainfezione batterica. Predomina quasi sempre la filosofia di trattare con antibiotici ad ogni costo, nella presunzione che non fanno male, per cui è più sicuro darli. Tale logica, in realtà, è distruttiva in quanto aumenta i costi assistenziali, favorisce l'estrinsecarsi di effetti indesiderati, ma, soprattutto, agevola la selezione di patogeni resistenti. Ovviamente tale selezione è tanto più rapida quanto più intenso è l'uso degli antibiotici.

Ma vediamo cosa è possibile fare per ridurre l'impiego scorretto degli antibiotici.

Innanzitutto è necessario incentivare gli sforzi non solo per ridurre noi stessi sull'uso appropriato di tale classe di farmaci, ma è ancora più importante istruire le famiglie. Sarebbe opportuno, come attualmente è in corso negli USA, una campagna a livello nazionale per migliorare la consapevolezza dei genitori relativamente alla resistenza agli antimicrobici e all'uso non necessario degli antibiotici. L'istruzione dei genitori è in grado di modificare il comportamento del pediatra.

Il problema della somministrazione di antibiotici in rapporto alla difficoltà di una precisa diagnosi eziologica è, spesso, nella pratica ambulatoriale, un falso problema. Un modo molto semplice per decidere se trattare o meno con antibiotici una forma febbrile infettiva è quello di basarsi su alcune considerazioni basilari. La prima è che, in pediatria, la stragrande maggioranza delle malattie infettive è di origine virale. Le meno comuni forme batteriche hanno una evoluzione lenta. Ciò significa che il medico, in assenza di elementi clinici utili a porre la diagnosi etiologica, può attendere qualche ora o addirittura qualche giorno prima di decidere se iniziare una terapia antibiotica, senza che ciò comporti un significativo aumento del rischio dovuto alla malattia stessa o alle sue complicanze. L'attesa favorisce, in genere, la chiarificazione del quadro clinico e, quando si tratta di una forma virale, permette di verificare la guarigione del paziente. Oltre il 75% delle forme infiammatorie a carico delle vie aeree superiori guarisce spontaneamente in 72-96 ore.

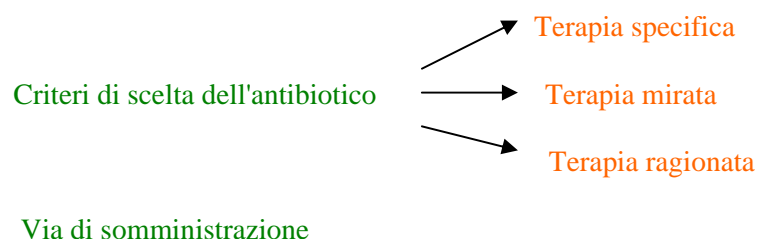
Importante per la razionalizzazione del trattamento antibiotico è il supporto del Self Help. Spesso la terapia può essere rinviata dopo l'esecuzione di esami tanto semplici da poter anche essere effettuati in ambulatorio. La valutazione della VES o della microVES, la determinazione, anche se semiquantitativa, della PCR, l'esame chimico delle urine mediante striscia reattiva, l'esame microscopico delle urine, la conta leucocitaria con microscopio a camera di Bunker, il tampone faringeo per la ricerca di SBEA sono estremamente utili per una diagnosi differenziale etiologica.

L'esame clinico resta comunque il mezzo più utile per guidare la diagnosi.

Dunque, onde evitare un colpevole uso scorretto degli antibiotici, con le conseguenze relative, è necessario che il pediatra, facendo leva sul continuo aggiornamento culturale, operi un sostanziale miglioramento prescrittivo. Ciò permetterà non solo una terapia corretta nel singolo paziente, ma anche un uso più efficace e protratto dei farmaci che la ricerca ci mette di volta in volta a disposizione.

Il corretto uso degli antibiotici è un'esigenza largamente sentita dalla maggior parte dei pediatri, consapevoli di quanto negativo possa risultare il loro cattivo impiego.

Vediamo quali sono le ulteriori problematiche nell'uso degli antibiotici in età pediatrica e i criteri e gli elementi che devono orientare la loro scelta nella terapia ambulatoriale delle infezioni batteriche.



Compliance

Durata della terapia

### CRITERI DI SCELTA DELL'ANTIBIOTICO

Scegliere l'antibiotico più opportuno da utilizzare rappresenta uno dei compiti più frequenti nella nostra attività ambulatoriale e nello stesso tempo più impegnativo.

Tale scelta presuppone la capacità di compiere corrette ipotesi diagnostiche, nonché conoscenze di microbiologia e di farmacologia.

Il primo passo consiste nel decidere se la condizione clinica che ci troviamo di fronte è o meno di origine batterica. In realtà solo in alcuni casi l'antibiotico può essere prescritto dopo aver accertato con certezza che la forma morbosa è di origine infettiva e dopo aver individuato l'agente in causa. Ciò perché il più delle volte questi dati possono essere ottenuti solo con indagini complesse e costose, non convenienti né per il paziente, né per il costo e non ottenibili il più delle volte in tempo utile.

Nella pratica ambulatoriale in questa scelta il pediatra può suddividere le patologie in tre grossi gruppi, ognuno dei quali risponde al criterio di terapia specifica, mirata o ragionata.

### TERAPIA SPECIFICA

E' possibile quando diagnosi di malattia significa diagnosi etiologica e questa significa scelta abbastanza sicura del chemioterapico da usare. E' il caso della scarlattina, febbre tifoide, lue primaria, difterite, brucellosi, pertosse.

### TERAPIA MIRATA

Si effettua allorché ci si trova di fronte a patologie in cui è razionale e in alcuni casi indispensabile individuare l'agente etiologico. E' il caso della faringotonsillite, I.V.U., meningite, osteoartrite, osteomielite. Per attuarla è indispensabile l'isolamento del microrganismo patogeno con prove colturali su prelievi batteriologici mirati.

### CAUSE DI INSUCCESSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA

- Errori di laboratorio;
- Alterato assorbimento (accelerato transito intestinale, interferenza con altri farmaci);
- Insufficiente penetrazione e diffusione del chemioterapico nella sede dell'infezione;
- Presenza nei focolai infettivi di condizioni sfavorevoli (ad es. pH non ottimale, anaerobiosi);
- Mancata cooperazione terapeutica del sistema immunitario locale e/o sistemico nell'eradicazione del patogeno;
- Comparsa di ceppi batterici resistenti al trattamento chemioterapico facilitata dal trattamento stesso;
- Patogenicità indiretta (presenza nello stesso locus infettivo di streptococchi insieme ad altri batteri produttori di beta-lattamasi).

Pertanto l'antibiogramma va interpretato. Esso non indica assolutamente i farmaci da prescrivere, ma piuttosto quelli il cui uso deve essere evitato. L'uso di farmaci molto attivi in vitro ma che non penetrano nell'organo bersaglio (come i macrolidi nel tessuto nervoso) o non penetrano nelle cellule (come le betalattamine) può essere causa di fallimento terapeutico.

Nello scegliere tra quelli attivi si deve considerare il farmaco più efficace sul microrganismo isolato, a spettro più limitato (per prevenire fenomeni di resistenza), meno tossico (per quel particolare paziente), nonché di minor costo.

## TERAPIA RAGIONATA

### INDICAZIONI ALL'ATTUAZIONE DELLA TERAPIA RAGIONATA

1. Indagini complesse e costose;
2. Necessità di instaurare subito una terapia;
3. Difficoltà nell'esecuzione di prove batteriologiche (polmonite, otite media, sinusite);
4. Scarsa convenienza della ricerca dell'agente etiologico per il tempo di attesa e per la possibilità di falsi positivi e negativi (es. faringotonsilliti);
5. Negatività colturale (per es. pregressa somministrazione di antibiotici).

Nella pratica ambulatoriale corrente ovviamente non è possibile effettuare sempre una terapia mirata, in quanto non è proponibile per la mole della attività e per la complessità ed il costo degli esami richiesti, che molto spesso sarebbero non accettati dal paziente e talora anche cruenti nonché pericolosi.

Nel caso della faringotonsillite, l'etiologia è prevalentemente virale ma la clinica ci è di scarso aiuto nella diagnosi differenziale con le forme streptococciche in quanto nella grandissima maggioranza dei casi il quadro clinico è identico. Possono senz'altro essere utili in tal senso i tests rapidi per la ricerca degli antigeni dello SBEA, anche se gravati da falsi negativi. La positività del test rapido obbliga comunque al trattamento anche se non si può escludere, nel singolo caso, che il paziente sia un portatore con infezione da altro patogeno. Le tonsilliti negative per *Streptococcus pyogenes* sono state ritenute tutte di origine virale e, di conseguenza, né seguite dal punto di vista clinico né trattate con antibiotici. Recentemente diversi studi hanno evidenziato la possibilità che una parte delle forme ritenute di origine virale sia dovuta a uno dei cosiddetti batteri atipici: *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. Le tonsilliti da *Mycoplasma pneumoniae* hanno evidenziato una storia clinica di frequente recidività e la presenza in famiglia di fratelli maggiori.

Cosa suggerire al pediatra di famiglia nell'attesa che l'industria metta a disposizione un test semplice e rapido per individuare tale patogeno? Di pensare all'esistenza di una faringotonsillite da atipici nei casi negativi da *Streptococcus pyogenes* caratterizzati da un'ampia pregressa recidività e di prescrivere in tal caso un macrolide per 2-3 settimane.

Nel caso dell'OMA vi è una situazione opposta alla faringotonsillite, infatti l'etiologia batterica è prevalente. L'indagine volta ad individuare l'agente in causa (la timpanocentesi) è invasiva. Egualmente nella polmonite, l'emocoltura è purtroppo positiva solo nel 20% dei casi, mentre l'indagine più attendibile, il puntato polmonare, è cruenta e altamente pericolosa (pneumotorace, emottisi).

## PERCORSO MENTALE NELLA SCELTA RAGIONATA DELL'ANTIBIOTICO

- Valutare la probabilità che la condizione clinica che ci troviamo di fronte ha di essere o meno batterica (può essere di aiuto l'anamnesi, l'epidemiologia, la sede dell'infezione, l'età, il periodo stagionale, la clinica).
- Giunti alla decisione di usare l'antibiotico, occorre scegliere quello che più si adatta alle necessità di quel paziente. Una prima selezione va fatta considerando i germi più spesso responsabili di quella patologia.
- Tra questi la scelta sarà ulteriormente limitata a quelli in grado di darci le maggiori garanzie di successo (possibilità di resistenza in vivo, legame sieroproteico, considerazioni farmacocinetiche, assorbimento, via di escrezione, capacità di concentrarsi in quel tessuto).
- Valutazione degli eventuali effetti collaterali e/o indesiderati.
- Compliance (numero di somministrazioni, gusto).
- Durata del trattamento
- Non ultimo la valutazione del rapporto costo-beneficio.  
Nella valutazione del costo di una terapia antibiotica occorre tenere in considerazione non solo il costo di acquisizione ma anche il costo degli effetti collaterali.  
La scelta terapeutica non può assolutamente essere condizionata dal costo nel caso di bambini con malattie infettive a rischio di evoluzione mortale o nel caso di infezioni da patogeni non individuabili (polmonite in un mucoviscidotico o infezioni in un immunodepresso). Viceversa in situazioni più semplici, in cui l'etiologia è dovuta a germi la cui resistenza è ancora in limiti accettabili, è colpevole usare antibiotici più dispendiosi.

## VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Tale percorso mentale, almeno nella pratica ambulatoriale, dovrà quasi sempre condurre alla scelta di un antibiotico da somministrare per via orale. La via parenterale di somministrazione degli antibiotici in età pediatrica dovrebbe trovare indicazione solo in ospedale in condizioni gravi (meningiti, sepsi ecc.) oppure in assenza assoluta di compliance da parte del bambino. La via parenterale, rispetto a quella orale, è più costosa, più complicata da gestire in famiglia, più dolorosa ed anche più pericolosa nel caso di effetti collaterali. Senz'altro il pediatra di famiglia è riuscito negli ultimi anni a limitare notevolmente la scelta in tal senso, ottenendo una ricaduta sulla spesa farmaceutica, anche se molto ancora si dovrà fare per portare l'Italia ai livelli europei nella percentuale di antibiotici iniettivi utilizzati. Occorre anche considerare il danno marcato dovuto all'induzione di resistenze che comporta la scelta, per patologie routinarie, di antibiotici immessi in commercio dalle case produttrici con indicazioni ben diverse. Per le cefalosporine di terza generazione le indicazioni delle aziende produttrici sono letteralmente le seguenti: "Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine **da gram negativi difficili** o da **flora mista** con presenza di gram negativi resistenti ai più comuni antibiotici; in particolare il prodotto trova indicazione nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunocompromessi".

## COMPLIANCE

In età pediatrica la palatabilità della sospensione è fondamentale per assicurare il buon esito del trattamento; se il farmaco presenta una formulazione sgradevole diventerà problematico riuscire a gestire una somministrazione, magari ripetuta nell'arco della giornata e per diversi giorni. Oltre alla palatabilità, importante nei pazienti pediatrici risulta l'intervallo tra le dosi in quanto il completamento della terapia è inversamente proporzionale al numero di dosi giornaliere che il paziente deve assumere.

## DURATA DEL TRATTAMENTO

Se la prescrizione inappropriata di antibiotici comporta un incremento della diffusione di ceppi batterici resistenti ed un aumento della spesa farmaceutica, lo stesso vale per una durata inadeguata, protratta più a lungo del necessario, della terapia antibiotica, anche se prescritta correttamente. Recentemente si sono rese disponibili evidenze scientifiche che permettono di applicare cicli di trattamento antibiotico brevi in gran parte delle patologie respiratorie acute, con evidenti vantaggi di riduzione dei costi, del rischio di effetti collaterali e anche delle resistenze batteriche. In particolare le evidenze scientifiche attuali raccomandano l'utilizzo di terapie brevi (5 giorni) nell'otite media acuta non complicata nei bambini di età superiore a due anni, nella faringotonsillite streptococcica e nella sinusite acuta mascellare.

Anche se vi saranno discrepanze di atteggiamento tra i colleghi, ogni prescrizione che abbia tenuto conto di tali criteri, porterà senz'altro ad una scelta quasi sempre efficace ed accettabile e limiterà il maluso degli antibiotici in età pediatrica.

Ciò è di vitale importanza se si considera che in alcuni paesi europei il 50% dei pneumococchi isolati sono penicillino-resistenti. Un problema importante è diventato la comparsa di *Haemophilus* e gonococchi produttori di beta-lattamasi. Ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillina resistenti sono sempre più spesso riscontrati. Recentemente sono stati isolati ceppi di enterococchi, *Pseudomonas* ed enterobatteri resistenti a tutti i farmaci in commercio. Occorre considerare che i germi possono sviluppare resistenze con una velocità notevolmente superiore rispetto alla capacità dell'uomo di produrre nuovi antibiotici attivi.

Per tal motivo è indispensabile un uso più responsabile degli antibiotici in commercio e di quelli che saranno prodotti, ciò per evitare come dice l'ultima edizione del Goodman e Gilman "la fine dell'era degli antibiotici".

## BIBLIOGRAFIA

1. Esposito S, Blasi F, Allegra L, Principi N, the Mogli Study Group. The use of antimicrobials for community-acquired lower respiratory tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:647-50
2. Esposito S, Principi N. Emerging resistance to antibiotics against respiratory bacteria : impact on therapy of community-acquired pneumonia in children. *Drug Res Up* 2002; 5:73-87.
3. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:334-44
4. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:113-25
6. Meneghelli G. Le malattie: il presente tra passato e futuro
7. Orenstein DM in: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16<sup>th</sup> edition, 2000: p 1284
8. Esposito S, Droghetti R, Bosis S, Faelli N, Principi N Revisione del ruolo dello *Streptococcus pyogenes* nelle infezioni delle alte vie respiratory in pediatria. Atti 59° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria Roma 27 settembre – 1 ottobre 2003