

Infezioni batteriche di cute e tessuti molli in età pediatrica



una consensus inter-societaria sulla terapia di impetigine, ascessi e cellulite

Responsabile del progetto e coordinamento dei lavori

Luisa Galli, Pediatra e Infettivologa, AOU Meyer, Firenze

Iria Neri, Dermatologo, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Infezioni batteriche di cute e tessuti molli in età pediatrica: una consensus inter-societaria sulla terapia di impetigine, ascessi e cellulite.

Gruppo di lavoro

Responsabile del progetto e coordinamento dei lavori

Luisa Galli, Pediatra e Infettivologa, AOU Meyer, Firenze

Iria Neri, Dermatologo, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Comitato promotore

Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP)

Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDERP)

Segreteria scientifica

Elisabetta Venturini

Chiara Tersigni

Panel multidisciplinare degli esperti

Società scientifiche

Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP)

Luisa Galli, Pediatra e Infettivologa, AOU Meyer, Firenze

Guido Castelli Gattinara, Pediatra, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Andrzej Krzysztofiak, Pediatra, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Silvia Garazzino, Pediatra, Ospedale Regina Margherita, Torino

Elisabetta Venturini, Pediatra, AOU Meyer, Firenze

Andrea Lo Vecchio, Pediatra, Università Federico II, Napoli

Carlotta Montagnani, Pediatra, AOU Meyer, Firenze

Giangiaco Nicolini, Pediatra, Ospedale San Martino, Belluno

Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDERP)

May El Hachem – Ospedale Bambino Gesù, Roma

Iria Neri, Dermatologo, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Società Italiana di Pediatria (SIP)

Alberto Villani, Pediatra, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPSS)

Elena Chiappini, Pediatra, AOU Meyer, Firenze

Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Maria Grazia Manca, Firenze

Altri partecipanti al panel

Andrea Bassi, Dermatologo, AOU Meyer, Firenze

Claudio De Filippi, Radiologo, AOU Meyer, Firenze

Andrea Diociauti, Dermatologo, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Susanna Esposito, Pediatra, Università di Perugia

Antonietta Giannattasio, Pediatra, Università Federico II, Napoli

Stefano Latorre, Chirurgo, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Paola Marchisio, Pediatra, Università di Milano

Andrea Novelli, Farmacologo, Università degli studi di Firenze

Gian Maria Rossolini, Microbiologo, Università degli studi di Firenze

Chiara Tersigni, Medico specializzando in Pediatria, AOU Meyer, Firenze

May El Hachem, Dermatologo, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Analisi e valutazione della letteratura

Sonia Bianchini, Pediatra, Milano

Martina Bianconi, Medico specializzando in Pediatria, AOU Meyer, Firenze

Claudia Carnevale, Dermatologo, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Luca Castellazzi, Pediatra, Milano

Cesare Filippeschi, Dermatologo, AOU Meyer, Firenze

Paola Piccini, Medico specializzando in Pediatria, AOU Meyer, Firenze

Giulia Remaschi, Medico specializzando in Pediatria, AOU Meyer, Firenze

Sara Sollai, Pediatra, AOU Meyer, Firenze

Rossana Tenconi, Medico specializzando in Pediatria, Milano

Revisori esterni

Salvatore De Masi, Epidemiologo, AOU Meyer, Firenze

Maurizio de Martino, Pediatra, AOU Meyer, Firenze

Nicola Principi, Pediatra, Università di Milano

Indice

1. Elenco delle raccomandazioni	1
2. Introduzione	10
3. Metodi	11
3.1 <i>Chi ha elaborato la consensus</i>	11
3.2 <i>A chi è rivolta la consensus</i>	11
3.3 <i>Fasi di sviluppo della consensus</i>	11
4. Risultati	15
5. Impetigine	16
5.1 <i>Introduzione</i>	16
5.2 <i>Terapia</i>	17
5.3 <i>Raccomandazioni e grading</i>	20
6. Ascessi cutanei	22
6.1 <i>Introduzione</i>	22
6.2 <i>Terapia</i>	24
6.3 <i>Raccomandazioni e grading</i>	25
7. Cellulite ed erisipela	28
7.1 <i>Introduzione</i>	28
7.2 <i>Terapia</i>	29
7.3 <i>Raccomandazioni e grading</i>	30
8. Cellulite orbitaria e periorbitaria	34
8.1 <i>Introduzione</i>	34
8.2 <i>Terapia</i>	35
8.3 <i>Raccomandazioni e grading</i>	36
9. Limiti	38
10. Conclusioni	38
11. Bibliografia	39
12. Appendice 1 – Strategia di ricerca	47
12.1 <i>Impetigine</i>	47
12.2 <i>Ascessi cutanei</i>	47
12.3 <i>Cellulite ed cellulite orbitaria</i>	47

1. Elenco delle raccomandazioni

IMPETIGINE

1. Quando è indicato un trattamento topico nell'impetigine?

Il trattamento topico è indicato in caso di estensione limitata (<2% della superficie corporea totale) per una durata di 5-7 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

2. Quale trattamento topico è indicato nell'impetigine?

Gli antibiotici topici indicati per la terapia dell'impetigine sono: acido fusidico, mupirocina (> 2 mesi di età) e retapamulina (> 9 mesi di età) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte].

La retapamulina non è attualmente indicata per la terapia dell'MRSA [qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: negativa debole].

L'ozenoxacina potrebbe essere un'opzione valida per il trattamento dell'impetigine non complicata [qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

3. Quando deve essere eseguito un trattamento sistemico nei bambini con impetigine?

Il trattamento sistemico deve essere associato alla terapia topica in caso di lesioni estese (> 2% della superficie corporea totale) e/o multiple, in bambini <1 anno di età, in caso di sospetto/confermato MRSA o produzione di PVL, scarsa risposta al trattamento topico o comparsa di recidive [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte].

4. Qual è il trattamento sistemico raccomandato nell'impetigine?

Per la terapia orale di prima linea sarebbero indicate la flucloxacillina o una cefalosporina di prima generazione (cefalexina) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

L'uso di amoxicillina / acido clavulanico dovrebbe essere limitato, considerando la sua attività ad ampio spettro [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

In caso di elevato tasso di infezione da MRSA nella comunità (>10%), si possono utilizzare la clindamicina orale (se il tasso locale di resistenza alla clindamicina è <10%) o il TMP-SMX (quest'ultimo se è stato escluso lo *Streptococcus pyogenes*) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

ASCESSI CUTANEI

1. Qual è il *gold standard* di trattamento per gli ascessi che non si risolvono con il drenaggio spontaneo?

Gli ascessi che non si risolvono con il drenaggio spontaneo dovrebbero essere trattati con incisione e drenaggio [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

2. Quale tecnica chirurgica può essere considerata un'alternativa all'incisione e al drenaggio degli ascessi cutanei?

La tecnica LOOP potrebbe essere un'alternativa all'incisione e al drenaggio [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

L'ago-aspirazione eco-guidata non è suggerita come terapia alternativa per gli ascessi cutanei [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: negativa debole].

3. Per ridurre il fallimento terapeutico e le percentuali di recidiva è indicata la medicazione della ferita dopo l'incisione e il drenaggio degli ascessi cutanei?

Non è consigliata la medicazione della ferita per ridurre il fallimento terapeutico e le percentuali di recidiva dopo l'incisione e il drenaggio degli ascessi cutanei [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: negativa debole].

4. È indicato un trattamento antibiotico sistemico dopo l'incisione e il drenaggio in caso di ascessi cutanei semplici per ridurre il fallimento terapeutico?

Si raccomanda il trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) dopo l'incisione e il drenaggio di ascessi cutanei semplici [qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva forte].

5. È indicato un trattamento antibiotico sistemico dopo l'incisione ed il drenaggio in caso di ascessi cutanei semplici per ridurre il tasso di recidiva?

Il trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) potrebbe ridurre le recidive dopo l'incisione e il drenaggio di ascessi cutanei semplici [qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

6. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato dopo l'incisione e il drenaggio in caso di ascessi cutanei complicati per ridurre il fallimento terapeutico?

In caso di ascessi cutanei complicati, il trattamento empirico con vancomicina o clindamicina (se la percentuale di resistenza locale è <10%) per via endovenosa dopo l'incisione e il drenaggio potrebbe essere indicato per ridurre il fallimento terapeutico [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. Il passaggio al trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina può essere effettuato quando i sintomi sistemici sono risolti e, almeno, dopo 3-5 giorni di trattamento endovenoso [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

La durata complessiva del trattamento dovrebbe essere di 10-14 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

7. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato come alternativa allo standard di cura (vancomicina o clindamicina), dopo l'incisione e il drenaggio, in caso di ascessi cutanei complicati per ridurre il fallimento terapeutico?

In caso di alto tasso (>10%) di infezione da MRSA nella comunità TMP-SMX, daptomicina e ceftarolina (in bambini >12 anni) per via endovenosa sono ugualmente sicuri ed efficaci per il trattamento di ascessi cutanei complicati rispetto allo standard di cura [TMP-SMX: qualità dell'evidenza: elevata; forza della raccomandazione: positiva forte; daptomicina e ceftarolina: qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva forte].

8. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato se si sospetta uno *Staphylococcus aureus* produttore di PVL?

Se si sospetta un'eziologia da *Staphylococcus aureus* produttore di PVL, la clindamicina (se la percentuale locale di resistenza è <10%) o, come seconda opzione, la rifampicina dovrebbero essere aggiunte al regime standard per contrastare l'attività della tossina [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Nei casi gravi o nei casi di eziologia da MRSA produttore di PVL sospettata/confermata, il linezolid potrebbe essere un'opzione [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

9. Sono indicate strategie di decolonizzazione nei bambini con accessi cutanei ricorrenti per ottenere l'eradicazione dello *Staphylococcus aureus*?

Le strategie di decolonizzazione basate sul lavaggio con clorexidina e mupirocina pomata nasale potrebbero essere indicate per eradicare lo *Staphylococcus aureus* e prevenire le infezioni ricorrenti [qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole].

10. Se le strategie di decolonizzazione vengono eseguite nei bambini, qual è l'approccio migliore per l'eradicazione dello *Staphylococcus aureus*?

La decolonizzazione delle famiglie potrebbe essere più efficace di quella individuale per l'eradicazione e la riduzione dell'incidenza di infezioni successive [qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

CELLULITE ED ERISPELA

1. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato in caso di cellulite lieve non complicata e per quanto tempo?

I pazienti con cellulite lieve dovrebbero essere trattati empiricamente con una cefalosporina orale di prima generazione (es. cefalexina) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) in caso di incidenza di MRSA <10% [qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole].

La terapia orale con TMP-SMX o clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%) per 7-10 giorni (o fino alla risoluzione clinica completa) sarebbe indicata in caso di cellulite lieve non complicata se l'incidenza di MRSA è >10% [qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole].

2. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato in caso di cellulite moderata/grave non complicata e per quanto tempo?

In caso di bassa incidenza di MRSA in comunità, i bambini con cellulite moderata/grave non complicata potrebbero essere trattati empiricamente con una penicillina anti-stafilococcica o con una cefalosporina di prima generazione (es. cefazolina, cefalotina) per via endovenosa per almeno 48 ore prima di passare alla terapia orale. Il ceftriaxone per via endovenosa somministrato a domicilio potrebbe essere una valida alternativa [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Quando i sintomi sistemici sono risolti, potrebbe essere indicato il passaggio ad un trattamento orale empirico con amoxicillina/acido clavulanico o con una cefalosporina (es. cefalexina) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. La durata totale del trattamento dovrebbe essere di 10-14 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

In caso di elevata incidenza di MRSA nella comunità (>10%), il trattamento con TMP-SMX, vancomicina o clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%) per via endovenosa dovrebbe essere iniziato nei bambini con cellulite moderata/grave non complicata [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Il passaggio al trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%) potrebbe essere indicato in caso di risoluzione dei sintomi sistemici e almeno dopo 48 ore di terapia per via endovenosa [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. La durata complessiva del trattamento dovrebbe essere di 10-14 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

3. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato nei pazienti con cellulite complicata?

In caso di cellulite complicata, il trattamento empirico con vancomicina, teicoplanina o clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%) per via endovenosa potrebbe essere indicato per ridurre il fallimento terapeutico [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

L'aggiunta di una terapia antibiotica attiva verso i batteri gram-negativi e anaerobi (es. piperacillina/tazobactam) dovrebbe essere presa in considerazione in caso di drenaggio chirurgico, morsi, lesione penetrante, corpi estranei, frattura, comorbilità mediche e immunosoppressione [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. Il passaggio alla terapia orale con TMP-SMX o clindamicina può essere effettuato quando i sintomi sistemici sono risolti e dopo almeno 3-5 giorni di trattamento endovenoso [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

In caso di fattori di rischio per *Pseudomonas aeruginosa* (drenaggio chirurgico, morso o lesione penetrante, corpo estraneo, frattura, comorbilità e immunosoppressione), si dovrebbe considerare il passaggio alla ciprofloxacina orale [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

La durata del trattamento dovrebbe essere complessivamente di 14-21 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

4. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato come alternativa allo standard di cura (vancomicina o clindamicina) in pazienti con cellulite complicata?

In caso di alto tasso di infezione da MRSA nella comunità (>10%), la daptomicina o la ceftarolina (nei bambini >12 anni di età) potrebbero essere indicate come alternativa allo standard di cura per il trattamento della cellulite complicata [qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole].

CELLULITE ORBITARIA E PERIORBITARIA

1. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato per la cellulite periorbitaria (pre-settale)?

In presenza di una bassa prevalenza di MRSA (<10%), i bambini con cellulite periorbitaria potrebbero essere trattati per via endovenosa con ceftriaxone, amoxicillina/acido clavulanico o oxacillina per almeno 48-72 ore prima di passare alla terapia orale [qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Quando i sintomi sistemici sono risolti, potrebbe essere indicato il passaggio ad una terapia orale empirica con amoxicillina/acido clavulanico [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. La durata del trattamento deve essere di 5-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte].

Se si sospetta l'MRSA o in caso di mancato miglioramento clinico dopo 48 ore di trattamento, deve essere usato un agente attivo contro l'MRSA (vancomicina, teicoplanina o in casi selezionati daptomicina) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte].

2. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato per la cellulite orbitaria (post-settale), da solo o in combinazione con la chirurgia?

In assenza di indicazioni immediate per la chirurgia, i bambini potrebbero essere trattati con ceftriaxone per via endovenosa associato alla clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%) [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

In presenza di alti tassi di resistenza alla clindamicina (>10%), dovrebbe essere usata la combinazione di ceftriaxone, vancomicina e metronidazolo [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

3. Il trattamento con steroidi per via endovenosa è indicato nei bambini con cellulite orbitaria in aggiunta al trattamento antibiotico?

L'aggiunta di steroidi per via endovenosa al trattamento antibiotico nei bambini con cellulite orbitaria non è suggerita [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: negativa debole].

4. La chirurgia è indicata in caso di cellulite post-settale?

La formazione di ascessi orbitari, il peggioramento dei segni oculari e il mancato miglioramento dopo 48 ore di trattamento con antibiotici per via parenterale, dovrebbero essere considerate indicazioni per la chirurgia [qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole].

2. Introduzione

Le infezioni della cute e dei tessuti molli sono una patologia frequente in età pediatrica. Si presentano con uno spettro di condizioni variabile dal coinvolgimento esclusivamente cutaneo (es. impetigine) ad un interessamento del tessuto sottocutaneo profondo (es. cellulite, erisipela, ascessi) (1-3).

Recentemente, la diffusione dello stafilococco meticillino-resistente (MRSA) acquisito in comunità, un comune patogeno delle infezioni di cute e tessuti molli in età pediatrica, ha portato alla necessità di modificare le strategie per la gestione di questa condizione, basandosi sulla prevalenza locale di MRSA, sull'età del paziente e sulla presenza di altri fattori di rischio (4,5).

Poiché i pediatri, i pediatri infettivologi e i dermatologi sono le figure più frequentemente coinvolte nella gestione delle infezioni della cute e dei tessuti molli, la Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), la Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDERP), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPSS) e la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) hanno costituito un gruppo di lavoro per definire un documento condiviso inter-societario sulla gestione di impetigine, ascessi e cellulite in età pediatrica.

L'obiettivo principale di questo documento è quello di dare indicazioni pratiche sulla base delle evidenze esistenti, per la diagnosi e la terapia di impetigine, ascessi e cellulite in ambito ambulatoriale e ospedaliero.

3. Metodi

Il presente documento è stato elaborato sulla base di una proposta di un gruppo promotore composto dalla Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP) e dalla Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDERP). L'idea nasce dalla necessità di fare chiarezza sulla terapia delle infezioni di cute e tessuti molli in età pediatrica, per le quali esiste una carenza di evidenze, senz'altro maggiore di quella che interessa il mondo degli adulti, ed una eterogeneità di comportamenti clinici.

3.1 Chi ha elaborato la consensus

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il panel multidisciplinare di esperti costituito da pediatri infettivologi, dermatologi pediatrici e pediatri di base ha selezionato i quesiti clinici di interesse, curato la strategia di ricerca bibliografica e discusso le evidenze di efficacia. La formulazione delle raccomandazioni è stata effettuata con la collaborazione di esperti di altre società scientifiche (microbiologi clinici, farmacologi, chirurghi e radiologi pediatrici);
- un gruppo di revisori della letteratura composto da pediatri e dermatologi ha valutato la letteratura selezionata e compilato le tabelle delle evidenze per ciascun quesito clinico;
- la segreteria scientifica, sotto la guida dei coordinatori, ha curato l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la **programmazione e la supervisione**.

3.2 A chi è rivolta la consensus

Il documento è destinato agli operatori sanitari: pediatri di libera scelta e ospedalieri, dermatologi operanti sul territorio o in strutture ospedaliere che entrano in contatto con soggetti in età pediatrica con infezioni di cute e tessuti molli.

3.3 Fasi di sviluppo della consensus

Qui di seguito sono riportate le diverse fasi di sviluppo del documento.

3.3.1 Gruppo promotore

Il gruppo promotore ha definito l'argomento di interesse, rappresentato dal trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli in età pediatrica, in particolare riferito ad impetigine, ascessi e cellulite.

A partire dalla definizione dell'argomento, il gruppo promotore ha selezionato il pannello di esperti che ha gestito lo sviluppo complessivo della *consensus*. La composizione del pannello di esperti è stata definita invitando le principali società scientifiche coinvolte nella terapia delle infezioni di cute e tessuti molli in età pediatrica, oltre che un gruppo di specialisti esperti indipendenti.

3.3.2 Costituzione del panel multidisciplinare di esperti

Il panel multidisciplinare di esperti, costituito sulla base delle indicazioni del gruppo promotore, comprende rappresentanti delle principali società scientifiche coinvolte ed esperti indipendenti.

Le figure professionali coinvolte sono:

- pediatra
- pediatra infettivologo
- dermatologo
- epidemiologo
- farmacologo
- radiologo
- microbiologo
- chirurgo

Tutti i membri del panel multidisciplinare di esperti hanno sottoscritto una dichiarazione di eventuale conflitto di interesse e la condivisione della metodologia secondo i principi del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG-ISS).

3.3.3 Identificazione dei quesiti clinici e definizione della strategia di ricerca

Il *panel* di esperti si è riunito in due occasioni (maggio 2016; febbraio 2017). Nel primo incontro è stata illustrata e condivisa la metodologia di sviluppo della consensus, è stata pianificata la suddivisione del lavoro e la relativa *timeline* e sono stati selezionati i quesiti clinici di interesse. I lavori selezionati dalla ricerca bibliografica sono stati condivisi attraverso la creazione di una piattaforma web dedicata. E' stata stilata una bozza di testo con delle proposte di raccomandazione, ciascuno per la parte assegnata, ed è stata condivisa all'interno del gruppo di lavoro tramite email. Durante la seconda riunione sono state discusse e concordate le raccomandazioni ed è stata effettuata la votazione secondo la metodologia Delphi per definire l'*agreement* in caso di mancanza di evidenze disponibili in letteratura per alcuni quesiti.

Il panel di esperti ha identificato le parole chiave per le strategie di ricerca includendo articoli pubblicati dal 01-01-2010 al 31-12-2017. Le strategie di ricerca e le parole chiave sono riportate nell'Appendice 1. Le parole chiave sono state utilizzate per la ricerca nei database Medline Ovid MEDLINE (R), Embase e Cochrane Library utilizzando una strategia che combina MeSH e termini di testo libero. I termini di ricerca sono stati combinati utilizzando operatori booleani. La letteratura grigia non è stata inclusa in questo studio.

Sono stati inclusi:

- studi randomizzati controllati e studi osservazionali
- studi in lingua inglese
- studi condotti su popolazioni pediatriche (0-18 anni) o su popolazioni miste (pediatriche-adulte) purché fossero disponibili analisi disaggregate per età

3.3.4 Revisione sistematica della letteratura

Dall'interrogazione delle banche dati è stato generato un elenco di titoli e abstract, sottoposti a un primo *screening* per la valutazione della pertinenza. Un secondo *screening* è stato eseguito sui *full-text* degli articoli selezionati. Inoltre, sono state valutate anche le bibliografie degli studi selezionati e sono state incluse le referenze di particolare rilevanza

che non risultavano nella ricerca primaria. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione qualitativa e i dati salienti di ciascuno studio sono stati riportati su tabelle delle evidenze. La valutazione di qualità dei trial randomizzati è stata eseguita da specialisti opportunamente formati, mediante l'uso di strumenti validati.

3.3.5 Sistema di grading

La qualità complessiva delle evidenze è stata valutata utilizzando la metodologia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (6).

Il metodo prevede, per ciascun *outcome* selezionato, l'identificazione di eventuali limitazioni nel disegno degli studi, la rilevazione di eterogeneità non spiegata tra i risultati dei diversi studi (*Inconsistency*), di eventuali limitazioni nella generalizzabilità dei risultati (*Indirectness*) e di imprecisione dei risultati stessi (*Imprecision*).

La qualità complessiva delle evidenze per ciascun *outcome* è così classificata: elevata (++++), moderata (+++), bassa (++) , molto bassa (+).

Il disegno dello studio definisce la qualità di partenza, che per i trial randomizzati controllati è fissata al valore elevata (++++). Limitazioni nel disegno consistono in:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nel mascheramento dell'allocazione
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nella cecità
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nell'ampiezza delle perdite al follow-up
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nell'analisi Intention-To-Treat (ITT)

La presenza di eterogeneità non spiegata (*Inconsistency*), si valuta sui risultati che i diversi studi riportano per gli stessi *outcomes*. In presenza di differenze non spiegate nei risultati forniti dai diversi studi, la qualità delle evidenze subisce un downgrade secondo l'algoritmo:

- eterogeneità seria (-1) o molto seria (-2)

L'identificazione di limitazioni nella generalizzabilità (*Indirectness*) riguarda lo studio dei determinanti della validità esterna, cioè di quei determinanti che influenzano l'applicabilità dei risultati degli studi analizzati, alle popolazioni cui la LG è destinata. I determinanti della generalizzabilità riguardano generalmente le popolazioni, gli interventi e i confronti. La qualità dello studio subisce un *downgrade* a causa di problemi legati alla generalizzabilità dei risultati, secondo il seguente algoritmo:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da confronti indiretti
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti popolazioni
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti interventi
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da confronti inappropriati
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti *outcome*

L'imprecisione (*Imprecision*) dei risultati degli studi è generalmente funzione della dimensione del campione, delle numerosità assolute degli eventi studiati e dei limiti di confidenza delle stime. In presenza di imprecisione le evidenze subiscono una riduzione del livello di qualità secondo il seguente algoritmo:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da dimensione del campione inadeguata
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da un esiguo numero di eventi
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da intervalli di confidenza molto ampi

Le raccomandazioni sono state formulate in accordo a quattro gradi di forza (positiva-forte, positiva-debole, negativa-forte, negativa-debole) sulla base della qualità complessiva delle evidenze o del parere del pannello di esperti, qualora fosse necessario il ricorso all'*agreement*. Una raccomandazione positiva-forte è stata indicata con i termini "si raccomanda" o "si deve" e una raccomandazione positiva-debole con i termini "si suggerisce" o "si può". I termini "non è indicato" o "non può" sono invece riservati rispettivamente alle raccomandazioni negativa-forte e negativa-debole.

3.3.6 Agreement

In caso di controversie o di scarse evidenze disponibili, l'opinione degli esperti è stata considerata fondamentale, ed è stato incluso l'*agreement* in accordo con la metodologia Delphi. Il questionario è stato formulato da revisori esterni con esperienza in malattie infettive pediatriche, dermatologia ed epidemiologia. Le domande sono state formulate per ciascun argomento e gli esperti sono stati invitati a considerare diversi aspetti terapeutici in base alle specifiche competenze, inclusa la tollerabilità delle formulazioni pediatriche, il rapporto costo-beneficio, il pattern di antibiotico-resistenza, al fine di formulare raccomandazioni specifiche. Il gruppo era composto da 19 membri del *panel* di esperti che hanno votato in modo anonimo (fortemente d'accordo, d'accordo, in disaccordo, fortemente in disaccordo). Il livello di accordo (*agreement*) è stato indicato come percentuale (%). Una raccomandazione è stata ritenuta forte se il livello di accordo era pari al 75% od oltre (7,8).

4. Risultati

Sono stati inclusi 364 articoli, 73 per l'impetigine, 111 per gli ascessi cutanei e 180 per cellulite/cellulite orbitaria (Appendice 1). Gli articoli inclusi per la valutazione della qualità secondo la metodologia GRADE per l'impetigine erano 5 trial randomizzati controllati e uno studio osservazionale (9-13). Per gli ascessi cutanei sono stati inclusi 10 trial randomizzati controllati e 3 studi osservazionali (14-25). Per cellulite ed erisipela sono stati inclusi 5 studi randomizzati e 5 studi osservazionali (16, 22-24, 26, 28-31). Per la cellulite orbitaria sono stati inclusi 8 studi osservazionali (29-36).

5. Impetigine

5.1 Introduzione

L'impetigine è una delle infezioni cutanee più comuni nei bambini, in particolare tra i due e i cinque anni (37). La prevalenza globale dell'impetigine è stata recentemente stimata del 12,3% nell'infanzia, con un picco in aree tropicali a basso reddito (1). Ne esistono due forme distinte: impetigine bollosa e non bollosa. La dattilite bollosa è una forma localizzata di impetigine bollosa, che colpisce principalmente bambini tra i 2 e i 16 anni, anche se sono stati riportati casi in bambini di età inferiore ai nove mesi (38, 39).

L'impetigine non bollosa è solitamente causata dallo *Staphylococcus aureus* (70% dei casi) e dallo *Streptococcus pyogenes* (37, 40). Il patogeno responsabile della forma bollosa è lo *S. aureus* (37, 40). In questo caso, la formazione di bolle dipende dalla produzione locale di tossine (41).

I fattori di rischio per l'impetigine sono la dermatite atopica, i traumi cutanei, le punture d'insetto, l'elevata umidità e la scarsa igiene. La rottura della barriera cutanea predispone alle forme secondarie di impetigine (42).

La forma più comune è l'impetigine non bollosa che di solito coinvolge il viso e le estremità ed è caratterizzata da papule o vescicole eritematose che progrediscono in pustole e successivamente in croste giallastre. La forma bollosa si presenta con bolle ed erosioni che coinvolgono generalmente le ascelle, il collo e l'area del pannolino (37,40).

Figura 1: impetigine



Occasionalmente, i pazienti presentano sintomi sistemici come febbre e linfadenopatia.

La lesione caratteristica della dattilite bollosa è una lesione bollosa purulenta non pruriginosa, solitamente compresa tra 10-30 mm di diametro, che può evolvere in erosioni (43). Il sito più frequentemente coinvolto è il cuscinetto di grasso volare della falange distale di una mano, o più raramente di un piede (38,43). Nelle infezioni non complicate, l'impetigine può risolversi spontaneamente entro alcune settimane senza cicatrici ma, se non trattate, le lesioni possono anche diffondersi per autoinoculazione (42).

Complicanze dovute alla diffusione locale o sistemica dell'infezione, comprendono cellulite, osteomielite, artrite settica, polmonite e sepsi. Possono anche verificarsi complicanze non

infettive, come scarlattina, psoriasi guttata e glomerulonefrite post-streptococcica (in circa il 5% dei pazienti con impetigine non bollosa) (37,40,42). L'eritema perineale recidivante tossino-mediato è un'altra possibile complicanza (44).

La diagnosi è principalmente clinica. L'identificazione dei patogeni causali si basa sulla cultura o sugli esami molecolari (*polymerase chain reaction*, PCR) su tampone da lesione cutanea. L'esame colturale consente anche di valutare le suscettibilità antimicrobiche e quindi di effettuare un trattamento antibiotico mirato (40), importante soprattutto quando l'agente eziologico è lo *S. aureus*, per l'elevato rischio di resistenza a vari antibiotici.

La diagnosi differenziale è con l'herpes simplex, la dermatite atopica, la scabbia, l'eczema (42). Se si sospetta un'eziologia erpetica, la diagnosi potrebbe essere confermata mediante PCR su tampone cutaneo. La forma bollosa dovrebbe essere distinta dalle ustioni, dalla sindrome di Stevens-Johnson e da altre malattie bollose (es. pemfigoide bolloso) (42). La diagnosi differenziale della dattilite bollosa comprende lesioni erpetiche, epidermolisi bollosa, punture di insetti e dermatosi irritative (45,46).

5.2 Terapia

Terapia topica

Attualmente i disinfettanti topici non rappresentano un trattamento valido per l'impetigine, mentre potrebbero essere utilizzati per la prevenzione delle recidive (42,47).

La terapia antibiotica topica presenta il vantaggio di applicare una dose elevata di farmaco nella zona target con un assorbimento sistemico limitato. Una recente meta-analisi suggerisce che gli antibiotici topici più efficaci per il trattamento dell'impetigine sono: la mupirocina, l'acido fusidico e la retapamulina (tabella 1) (40,42,48).

Tabella 1: antibiotici topici disponibili per la terapia dell'impetigine (12)

Farmaco	Posologia
Acido fusidico crema o unguento 2%	Applicare sulla cute interessata 2-3 volte al giorno per 7-12 giorni (fino alla completa risoluzione delle lesioni). Possibile utilizzo anche di medicazione occlusiva.
Mupirocina crema* o unguento 2%	Applicare sulla cute interessata 3 volte al giorno per 7-10 giorni. Possibile utilizzo anche di medicazione occlusiva.
Retapamulina unguento 1% §	Applicare sulla cute interessata 2 volte al giorno per 5 giorni. In età pediatrica, l'area di applicazione non deve superare il 2% della superficie corporea totale.

* non indicato sotto i 2 mesi di età

§ approvato per l'uso nei bambini di età pari o superiore a 9 mesi

Altri antibiotici topici come la bacitracina, l'eritromicina, la neomicina e la rifamicina non sono attualmente raccomandati poiché gli studi disponibili sono datati e condotti su popolazioni limitate (42).

La retapamulina è stata sviluppata nel 2007 in risposta alla diffusione di resistenze alla mupirocina e all'acido fusidico. Attualmente il tasso di resistenza a questi farmaci è inferiore all'1% (4, 49-52). Tuttavia, un tasso più elevato di resistenza alla mupirocina del 7,5% è stato recentemente riportato su 3.173 isolati di MRSA nello studio REDUCE-MRSA. Questo è probabilmente dovuto all'ampio uso di mupirocina per la decolonizzazione da MRSA (49). La retapamulina non è attualmente approvata da parte della *Food and Drug Administration* e dall'*European Medicines Agency* per le infezioni cutanee da MRSA poiché la sua efficacia sembra essere limitata in questa popolazione (9,37,53,54).

La durata del trattamento topico dipende dal farmaco utilizzato, ma negli studi clinici un ciclo di sette giorni è risultato più efficace del placebo per la risoluzione dell'impetigine (42).

I potenziali rischi del trattamento locale sono la sensibilizzazione (sviluppo di dermatite da contatto) e lo sviluppo di resistenza agli antibiotici (42). Per questo motivo, gli antibiotici usati per il trattamento topico dovrebbero differire da quelli usati per la somministrazione orale (40) e nuovi farmaci topici sono in via di sviluppo (10,11,48,55-57) (tabella 2).

Tabella 2: antibiotici topici in studio per l'impetigine in età pediatrica (21,32,30)

Farmaco	Formulazione	Posologia	Tipo di studio (ref)	Popolazione in studio	Risultati
Minociclina	Schiuma 1% o 4%	Due volte al giorno per 7 giorni. Da due a sette lesioni (massimo 0,5x0,5 cm).	Trial clinico di fase II, comparativo, randomizzato, in doppio cieco (21)	32 soggetti di età ≥2 anni	Tasso di guarigione clinica: - schiuma 1%: 7,1% - schiuma 4%: 50% Tasso di successo microbiologico: - schiuma 1%: 85% - schiuma 4%: 74% Tasso di risposta nelle infezioni da MRSA: 100% (11/11)
Ozenoxacina	Crema 1%	Due volte al giorno per 5 giorni. <12 anni: massimo 2% della superficie corporea.	Fase I (32)	46 adulti e bambini	Tasso di guarigione clinica: - 2-12 mesi: 52,6% - 1-2 anni: 57,1% - 2-12 anni: 22,2%
			Trial clinico di fase II, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e retapamulina (30)	465 adulti e bambini (età mediana 16,1 anni)	Tasso di risposta clinica: - ozenoxacina: 34,8% - placebo: 19,2% Tasso di successo microbiologico: - ozenoxacina: 79,2% - placebo: 56,6%

L'uso della minociclina topica è promettente per il trattamento dell'impetigine. Tuttavia, i

dati disponibili nei bambini sono limitati ad uno studio di Fase II e sono necessari ulteriori dati per chiarire la reale indicazione di questa formulazione (48). L'uso del gel topico NVC-422 (N, N-dicloro-2, 2-dimetiltaurina) è stato valutato in uno studio su 129 bambini con risultati promettenti (11). Un altro trial controllato randomizzato di fase II tutt'ora in corso riguarda l'uso del gel LTX-109 (1% o 2% rispetto al placebo), un nuovo peptidomimetico antimicrobico sintetico, in pazienti di età superiore ai 2 anni con impetigine non bollosa (55). Infine, l'ozenoxacina (un nuovo chinolone non fluorinato) 1% crema sembra essere efficace e sicuro in adulti e bambini in uno studio di fase III multicentrico randomizzato controllato (10,56).

Terapia sistemica

In caso di malattia estesa, oltre al trattamento topico sono indicati antibiotici orali. La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata, quando disponibile, dalle suscettibilità antimicrobiche (40). Se il trattamento è prescritto in modo empirico, dovrebbero essere considerati anche i tassi locali di resistenza. Storicamente, i macrolidi (specialmente l'eritromicina) sono stati utilizzati diffusamente in passato, ma questo regime di trattamento è ormai obsoleto a causa della diffusione della resistenza a tale classe di antibiotici (40,42,58,59).

Amoxicillina/acido clavulanico, flucloxacillina o cefalosporina orale (ad esempio cefalexina) potrebbero essere valide alternative (42,60). Se è necessario un trattamento per via parenterale, può essere utilizzata l'oxacillina. Tuttavia, l'aumento della prevalenza di MRSA ha cambiato l'approccio empirico al trattamento dell'impetigine. In caso di tasso elevato di MRSA in comunità (>10%), gli antibiotici disponibili sono clindamicina, trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), fluorochinoloni e tetracicline (per bambini di età superiore a otto anni). Il linezolid deve essere limitato alle infezioni gravi.

La durata del trattamento varia di solito da sette a dieci giorni a seconda del quadro clinico (40), ma recentemente è stato dimostrato che un ciclo breve di TMP-SMX (3-5 giorni) è ugualmente efficace, aumentando l'aderenza del paziente alla terapia e riducendo gli effetti collaterali (12). Tuttavia, il suo utilizzo come trattamento empirico è inadeguato per la copertura limitata di *S. pyogenes* (40).

Il trattamento orale è generalmente ben tollerato e gli effetti indesiderati riportati sono generalmente limitati al tratto gastrointestinale o alla comparsa di eruzione cutanea (42).

L'uso prolungato di clindamicina può, in rari casi, causare colite da *Clostridium difficile*, che può essere un evento avverso grave e deve portare ad un'immediata interruzione del trattamento. L'uso di fluorochinoloni è limitato nei bambini piccoli a causa degli effetti collaterali muscolo-scheletrici (37).

Terapia della dattilite bollosa

Il trattamento è basato su incisione e drenaggio della lesione e su terapia antibiotica empirica, solitamente con amoxicillina-acido clavulanico o cefalosporina per 10 giorni. In caso di isolamento di MRSA, si devono utilizzare clindamicina (se resistenza locale <10%), linezolid o vancomicina (43,61).

5.3 Raccomandazioni e grading

1. Quando è indicato il trattamento topico nell'impetigine?

Il trattamento topico è indicato in caso di estensione limitata dell'impetigine (<2% della superficie corporea totale) per una durata di 5-7 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione)

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 14/19 (73,7%) D'accordo: 5/19 (26,3%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

2. Quale trattamento topico è indicato nell'impetigine?

Gli antibiotici topici indicati per la terapia dell'impetigine sono: acido fusidico, mupirocina (> 2 mesi di età) e retapamulina (> 9 mesi di età).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 15/19 (79%) D'accordo: 4/19 (21%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte.

La retapamulina non è attualmente indicata per la terapia dell' MRSA.

Qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: negativa debole.

L' ozenoxacina potrebbe essere un'opzione valida per il trattamento dell'impetigine non complicata.

Qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

3. Quando deve essere eseguito il trattamento sistemico nei bambini con impetigine?

Il trattamento sistemico dovrebbe essere associato alla terapia topica in caso di lesioni estese (> 2% della superficie corporea totale) e/o multiple, in bambini <1 anno di età, in caso di sospetto/confermato MRSA o produzione, scarsa risposta al trattamento topico o comparsa di recidive.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 19/19 (100%) D'accordo: 0 In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte.

4. Qual è il trattamento sistemico raccomandato nell'impetigine?

Per la terapia orale di prima linea sarebbero indicate la flucloxacillina o una cefalosporina di prima generazione (cefalexina) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 6/19 (31.6%) D'accordo: 13/19 (68.4%) In disaccordo: 0

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

L'uso di amoxicillina/acido clavulanico dovrebbe essere limitato, considerando la sua attività ad ampio spettro.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 10/19 (52.7%) D'accordo: 7/19 (36.8%) In disaccordo: 2/19 (10.5%)

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

In caso di elevato tasso di infezione da MRSA nella comunità (> 10%), si possono utilizzare la clindamicina orale (se il tasso locale di resistenza alla clindamicina è <10%) o il TMP-SMX (quest'ultimo se è stato escluso lo Streptococcus pyogenes) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione).

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

6. Ascessi cutanei

6.1 *Introduzione*

Gli ascessi cutanei sono una raccolta di pus che coinvolge l'epidermide, il derma ed il tessuto cutaneo più profondo. Il foruncolo è un piccolo ascesso di un follicolo pilifero, costituito da materiale purulento e necrotico. Gli ascessi più grandi e più profondi formati dalla coalescenza di più foruncoli sono definiti favo (o carbonchio). Il patogeno più frequentemente isolato negli ascessi cutanei è lo *S. aureus* (40-87%), seguito da streptococco e Stafilococchi coagulasi-negativi. I microorganismi gram-negativi ed anaerobi sono coinvolti in meno del 10% dei casi (14-16,62).

La resistenza alla meticillina è stata riportata nel 46-77% degli isolati di *S. aureus*, la resistenza alla clindamicina nel 12,4% e la resistenza a TMP-SMX nello 0,5-2,6% (14-16,62,63). In Europa la percentuale riportata di MRSA nel 2016 è stata del 13,7%, raggiungendo il 33,6% in Italia (64).

La produzione di PVL deve essere sospettata in caso di forme ricorrenti di infezioni di cute e tessuti molli (in particolare ascessi cutanei) in bambini e /o nei loro familiari (65).

L'ascesso cutaneo appare come una tumefazione eritematosa, dolente, spesso sormontata da una pustola centrale. Successivamente la cute sovrastante si assottiglia e la lesione appare fluttuante. Le dimensioni sono variabili, tipicamente da 1 a 3 cm di diametro, e possono presentarsi in qualsiasi parte sulla superficie cutanea. Gli ascessi cutanei di più grosse dimensioni sono spesso associati a cellulite circostante e possono presentarsi con sintomi sistemici (febbre, malessere generale, linfadenite regionale) ed aumento dei globuli bianchi e degli indici infiammatori. L'ascesso cutaneo spesso evolve nel drenaggio spontaneo.

Un ascesso singolo di diametro fino a 5 cm (≤ 3 cm nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi e ≤ 4 cm in quelli tra 1 e 8 anni) è definito ascesso semplice (40). In caso di ascesso di dimensioni superiori a quelle indicate per la forma non complicata, in presenza di due o più siti di infezione cutanei o in caso di ascessi ricorrenti, si parla di ascesso complicato.

Figura 2: ascesso cutaneo non complicato



I fattori di rischio per gli ascessi cutanei comprendono la presenza di dermatite atopica, lesioni cutanee, punture di insetti e graffi di animali, immunodeficienza (difetto di neutrofili, malattia granulomatosa cronica e deficit di molecole di adesione leucocitaria, sindrome da iper-IgE e sindrome di Wiskott-Aldrich), scarsa igiene, colonizzazione da MRSA e/o colonizzazione da parte di *S. aureus* produttore di PVL, presenza di ascesso cutaneo nei familiari. I fattori di rischio per la colonizzazione da MRSA sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3: fattori di rischio per la colonizzazione da MRSA nel bambino

Età < 6 mesi e fascia di età 8-13 anni
Sesso maschile
Precedente ricovero in ospedale di un membro della famiglia
Membri della famiglia che lavorano in strutture sanitarie
Numero di fratelli
Visite frequenti in strutture sanitarie e/o precedente ricovero
Asilo \geq 5 giorni/settimana
Colonizzazione materna
Allattamento materno
Anamnesi per catetere a permanenza o altri dispositivi medici
Patologie croniche della cute
Sinusite cronica

La diagnosi degli ascessi è principalmente clinica. La colorazione di Gram e l'esame colturale del materiale purulento sono particolarmente utili nelle forme ricorrenti, l'emocoltura può essere richiesta per i pazienti che presentano febbre e sintomi sistemici o negli immunocompromessi. Tuttavia, l'emocoltura risulta spesso negativa nelle forme non complicate. L'ecografia è una procedura semplice che consente di distinguere gli ascessi dalla cellulite, valutare le dimensioni degli ascessi e individuare i pazienti da sottoporre a incisione e drenaggio (66-68).

La diagnosi differenziale è con la cisti epidermoide infiammata, l'idrosadenite suppurativa, il granuloma da corpo estraneo, il pioderma gangrenoso e le infezioni da micobatteri.

Circa un terzo dei casi di ascessi cutanei presenta una recidiva. Le recidive sono particolarmente frequenti nei casi di colonizzazione da MRSA e *S. aureus* produttore di PVL (fino al 70% dei casi). Gli ascessi cutanei possono diffondersi ai contatti domestici.

6.2 Terapia

Gli ascessi di piccole dimensioni possono risolversi senza trattamento, mediante drenaggio spontaneo. L'incisione ed il drenaggio vengono eseguiti di routine in caso di ascesso cutaneo (14,15,69). Recentemente, la tecnica LOOP sembra mostrare un tasso di insuccesso significativamente inferiore rispetto all'incisione e drenaggio nei bambini (17).

Non è ancora chiaro se la medicazione della ferita abbia un impatto significativo sul tasso di fallimento o di recidiva e sui tempi di guarigione (18). L'ago-aspirazione eco-guidata dell'ascesso è meno efficace (19).

La necessità di associare un trattamento antibiotico è tutt'ora dibattuta. Sono state condotte due meta-analisi sugli effetti del trattamento antibiotico sistemico dopo incisione e drenaggio negli ascessi cutanei non complicati, e non sono emerse prove a sostegno dell'uso routinario di antibiotici (70,71). Tuttavia, la maggior parte degli studi si basa su popolazioni adulte. Un recente studio multicentrico prospettico in doppio cieco condotto su bambini e adulti ha mostrato che sia la clindamicina che il TMP-SMX erano superiori al placebo, ma non significativamente differenti l'uno dall'altro. Tuttavia, un dato importante è che nei bambini, l'uso della clindamicina dopo incisione e drenaggio era associato ad una percentuale più bassa di ricorrenze rispetto a TMP-SMX o al placebo (20). È stato riportato che un ciclo di 7-10 giorni di TMP-SMX è più efficace nel prevenire il fallimento terapeutico e le recidive rispetto al placebo e rispetto ad un ciclo di trattamento più breve (3 giorni). L'associazione di terapia con TMP-SMX determina tassi più bassi di ulteriori procedure di drenaggio chirurgico, recidive in nuovi siti ed infezioni tra i familiari (5,14,15,21).

Uno studio di coorte retrospettivo, che ha valutato i bambini con infezioni della cute e dei tessuti molli tra il 2004 e il 2007, ha riportato un tasso significativamente più alto di fallimento terapeutico e ricorrenza nei pazienti trattati con TMP-SMX e β -lattamici rispetto alla clindamicina. Questa differenza era maggiore nei bambini sottoposti a drenaggio (22).

Le recenti linee guida raccomandano l'uso di vancomicina o clindamicina (se il tasso di resistenza locale è inferiore al 10%) come standard di cura per le infezioni complicate (72,73). Miller LG e colleghi hanno riportato profili di efficacia ed effetti avversi simili in pazienti con ascessi cutanei di grandi dimensioni (>5 cm) trattati con clindamicina o TMP-SMX dopo incisione e drenaggio (16). La ceftarolina fosamil (in bambini >12 anni di età) sembra avere un profilo di sicurezza ed efficacia simile alla terapia standard di confronto (vancomicina o cefazolina) nei bambini con infezioni cutanee, inclusi gli ascessi cutanei maggiori (24). Uno studio randomizzato ha confrontato la daptomicina somministrata una volta al giorno con la vancomicina o la clindamicina in 389 bambini tra 1 e 17 anni. La daptomicina risultava ben tollerata, mostrando sicurezza ed efficacia paragonabili allo standard di cura, in un ambiente con un'alta incidenza di MRSA (il 35% dei pazienti aveva un'infezione da MRSA) (23). Il linezolid sembra essere più efficace ed con miglior rapporto costo-beneficio rispetto alla vancomicina in pazienti trattati per infezioni batteriche della cute (74).

Sono state suggerite strategie di decolonizzazione nei contatti domestici (25,47,54,75). Lo schema di decolonizzazione si basa su misure igieniche, doccia con clorexidina al 4% una volta al giorno per 5 giorni; shampoo con clorexidina al 4% a giorni alterni e pomata nasale

alla mupirocina tre volte al giorno per 5 giorni. Tuttavia, al momento non esistono chiare evidenze a supporto di questa strategia nel prevenire le infezioni ricorrenti (25,75). Inoltre, la clorexidina non è sempre disponibile in tutti i *setting*.

6.3 Raccomandazioni e grading

1. Qual è il *gold standard* di trattamento degli ascessi che non si risolvono con il drenaggio spontaneo?

Gli ascessi che non si risolvono con il drenaggio spontaneo dovrebbero essere trattati con incisione e drenaggio.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 13/19 (68,4%) D'accordo: 6/19 (31,6%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

2. Quale tecnica chirurgica può essere considerata un'alternativa all'incisione e al drenaggio degli ascessi cutanei?

La tecnica LOOP potrebbe essere un'alternativa all'incisione e al drenaggio.

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

L'ago-aspirazione eco-guidata non è suggerita come terapia alternativa per gli ascessi cutanei.

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: negativa debole.

3. Per ridurre il fallimento terapeutico e le percentuali di recidiva è indicata la medicazione della ferita dopo l'incisione e il drenaggio degli ascessi cutanei?

Non è consigliata la medicazione della ferita per ridurre il fallimento terapeutico e le percentuali di recidiva dopo l'incisione e il drenaggio degli ascessi cutanei.

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: negativa debole.

4. È indicato un trattamento antibiotico sistemico dopo l'incisione e il drenaggio in caso di ascessi cutanei semplici per ridurre il fallimento terapeutico?

Si raccomanda il trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina per 7-10 giorni e almeno fino alla completa risoluzione dopo l'incisione e il drenaggio di ascessi cutanei semplici.

Qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva forte.

5. È indicato un trattamento antibiotico sistemico dopo l'incisione e il drenaggio in caso di ascessi cutanei semplici per ridurre il tasso di recidiva?

Il trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) potrebbe ridurre le recidive dopo l'incisione e il drenaggio di ascessi cutanei semplici.

Qualità dell'evidenza: bassa; forza di raccomandazione: positivo debole.

6. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato dopo l'incisione e il drenaggio in caso di ascessi cutanei complicati per ridurre il fallimento terapeutico?

In caso di ascessi cutanei complicati, il trattamento empirico con vancomicina o clindamicina (se la percentuale di resistenza locale è <10%) per via endovenosa dopo l'incisione e il drenaggio potrebbe essere indicato per ridurre il fallimento terapeutico.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 12/19 (63,2%) D'accordo: 5/19 (26,3%) In disaccordo: 2/19 (10,5%)

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile.

Il passaggio al trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina può essere effettuato quando i sintomi sistemici sono risolti e, almeno, dopo 3-5 giorni di trattamento endovenoso.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 9/19 (47,4%) D'accordo: 10/19 (52,6%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole

La durata complessiva di trattamento dovrebbe essere di 10-14 giorni e almeno fino alla completa risoluzione.

Qualità dell'evidenza: bassa; forza di raccomandazione: positiva debole.

7. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato come alternativa allo standard di cura (vancomicina o clindamicina), dopo l'incisione e il drenaggio, in caso di ascessi cutanei complicati per ridurre il fallimento terapeutico?

In caso di alto tasso (<10%) di infezione da MRSA nella comunità TMP-SMX, daptomicina e ceftarolina (in bambini >12 anni) per via endovenosa sono ugualmente sicuri ed efficaci per il trattamento di ascessi cutanei complicati rispetto allo standard di cura.

TMP-SMX: qualità dell'evidenza: elevata; forza della raccomandazione: positiva forte;
Daptomicina e ceftarolina: qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione:
positiva forte.

8. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato se si sospetta uno *Staphylococcus aureus* produttore di PVL?

Se si sospetta un'etiologia da Staphylococcus aureus produttore di PVL, la clindamicina (se la percentuale locale di resistenza è <10%) o, come seconda opzione, la rifampicina dovrebbero essere aggiunte al regime standard per contrastare l'attività della tossina.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 13/19 (68,4%) D'accordo: 6/19 (31,6%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Nei casi gravi o nei casi di etiologia da MRSA produttore di PVL sospettata/confermata, il linezolid potrebbe essere un'opzione.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 13/19 (68,4%) D'accordo: 6/19 (31,6%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

9. Sono indicate strategie di decolonizzazione nei bambini con ascessi cutanei ricorrenti per ottenere l'eradicazione di *Staphylococcus aureus*?

Le strategie di decolonizzazione basate sul lavaggio con clorexidina e mupirocina pomata nasale potrebbero essere indicate per eradicare lo Staphylococcus aureus e prevenire le infezioni ricorrenti.

Qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole.

10. Se le strategie di decolonizzazione vengono eseguite nei bambini, qual è l'approccio migliore per l'eradicazione dello *Staphylococcus aureus*?

La decolonizzazione delle famiglie potrebbe essere più efficace di quella individuale per l'eradicazione e per la riduzione dell'incidenza di infezioni successive.

Qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

7. Cellulite ed erisipela

7.1 *Introduzione*

La cellulite è un'infezione batterica del tessuto sottocutaneo. Si definisce erisipela quando sono coinvolti il derma ed il tessuto sottocutaneo superiore. Recentemente, i maggiori esperti hanno considerato queste condizioni come differenti presentazioni cliniche della stessa patologia (76). Nei paesi europei, l'incidenza stimata è di 19-24 casi per 10.000 abitanti. Negli Stati Uniti si registrano circa 14,5 milioni di nuovi casi ogni anno (77).

Clinicamente la cellulite si presenta come una tumefazione eritematosa dolente con bordi scarsamente definiti. La lesione può essere calda al termotatto e di colorito rosso-scuro o violaceo. A differenza dell'erisipela, la lesione non è rilevata e la demarcazione tra la cute coinvolta e quella sana è indistinta. Spesso, tuttavia, la distinzione clinica di queste due entità non è chiara. Manifestazioni inusuali della cellulite sono vescicole, aree purpuriche o ecchimotiche, pustole e aree ascessualizzate. Possono anche associarsi sintomi sistemici, in particolare febbre e linfadenopatia regionale.

L'erisipela si presenta come un'area dai bordi ben definiti a causa del coinvolgimento superficiale, tipicamente localizzata arti inferiori (85% dei casi) o al volto (2,5-19% dei casi). Meno frequentemente interessa gli arti superiori (2-9%) o la regione genitale (0,5-2%). Di solito si tratta di una singola lesione rilevata di circa 10-15 cm, che inizialmente appare come un'area di eritema localizzato, di colore rosso salmone brillante, che diventa rapidamente rilevata e presenta margini ben definiti rispetto al tessuto normale circostante. Nella forma che coinvolge il volto, gli occhi spesso sono chiusi dalla tumefazione. La lesione può mostrare una risoluzione centrale mentre continua ad estendersi in periferia. Possono essere presenti segni e sintomi sistemici come febbre e malessere generale. Le diagnosi differenziali dell'erisipela sono con la dermatite acuta da contatto, l'orticaria gigante, la sindrome combustiforme, l'ustione o il congelamento.

È difficile stabilire la reale incidenza dei differenti patogeni poiché nella maggior parte dei casi di cellulite ed erisipela non è possibile eseguire esami colturali (77-79). Nei casi in cui l'agente eziologico viene identificato, i patogeni più comuni sono gli streptococchi beta-emolitici (gruppo A, B, C, G, F) e lo *S. aureus*.

I fattori di rischio per la cellulite sono costituiti da lesioni cutanee, ustioni, ferite, incisioni chirurgiche, punture d'insetto, lesioni traumatiche e altre condizioni con perdita di integrità della barriera cutanea. L'interruzione della barriera cutanea (ulcere a livello delle gambe, ferite, dermatofitosi) e la colonizzazione anale da streptococco nel bambino sono infatti tra i fattori di rischio più frequenti per lo sviluppo di infezioni da streptococco o stafilococco cutaneo.

Possibili complicazioni della cellulite possono essere ascessi cutanei, fascite necrotizzante e sepsi. Possono anche verificarsi recidive di cellulite.

La diagnosi di cellulite è principalmente clinica. Non esiste uno *score* validato per distinguere una cellulite moderata/grave da una lieve. La forma grave può essere definita tale in presenza di una qualsiasi delle seguenti caratteristiche cliniche: iperemia a rapida diffusione

(all'anamnesi), significativa tumefazione/eritema/dolore, segni/sintomi sistemici (febbre, letargia) o fallimento della terapia orale (mancato miglioramento nonostante almeno 24 ore di antibioticoterapia orale) (80).

Inoltre, la cellulite può essere distinta in complicata e non complicata. La cellulite complicata include la cellulite associata ad ascesso che richiede drenaggio chirurgico, linfadenite, malformazioni dei tessuti molli sottostanti, lesioni penetranti o da morso, corpo estraneo, frattura, linfedema, comorbilità e immunosoppressione (80).

È stato dimostrato che le emocolture sono spesso negative in quanto l'infezione è solitamente localizzata con un basso tasso di batteriemia (77-79).

La diagnostica per immagini mediante ecografia, risonanza magnetica e tomografia computerizzata (TC), permette di individuare l'insorgenza di complicanze come la formazione di ascessi, ed è indicata in caso di sospetto clinico. La radiografia può escludere altre cause di edema dei tessuti molli, come fratture sottostanti e identificare eventuali corpi estranei o gas nei tessuti molli.

L'ecografia mostra la presenza di edema sottocutaneo con caratteristico "pattern a ciottoli". Inoltre, può aiutare ad escludere cause non infiammatorie di edema dei tessuti molli, come trombosi venosa profonda e tumori dei tessuti molli. Indica anche la localizzazione di corpi estranei superficiali non radiopachi e può essere una guida per gli interventi percutanei. La TC fornisce una maggiore sensibilità per il rilievo di gas nei tessuti molli e corpi estranei, mentre la risonanza magnetica mostra ispessimento diffuso dei tessuti molli con iperintensità nelle immagini T2-pesate e/o STIR ed ipointensità nelle immagini T1-pesate con presa di contrasto. Inoltre, la risonanza magnetica segnala la presenza di periostite o osteomielite.

7.2 Trattamento

La terapia antibiotica empirica deve essere iniziata il prima possibile e deve essere modificata in base all'isolamento del patogeno responsabile. Poiché l'erisipela e la cellulite possono sovrapporsi sia dal punto di vista clinico che eziologico, le raccomandazioni terapeutiche possono essere considerate valide per entrambe le condizioni (72). I pazienti con cellulite lieve possono essere trattati empiricamente con beta-lattamici orali, da soli o in associazione con TMP-SMX (22). L'aggiunta di un agente attivo contro l'MRSA (TMP-SMX, clindamicina o linezolid) può essere presa in considerazione nelle aree in cui il tasso di incidenza di MRSA nella comunità è superiore al 10% o in caso di sospetto clinico (16). Tuttavia, due studi condotti su adulti e bambini non hanno mostrato alcun vantaggio nel combinare una cefalosporina di prima generazione con TMP-SMX rispetto all'uso della sola cefalosporina nelle aree endemiche per MRSA (26,27). Alternativa valida è quella di somministrare un breve ciclo di antibiotici per via endovenosa (<24 ore), seguito da un ciclo di antibiotici per via orale (28). I pazienti con cellulite lieve presentano tipicamente un miglioramento clinico entro 24-48 ore dall'inizio della terapia antibiotica. La persistenza di eritema e/o sintomi sistemici dopo 24-48 ore dall'inizio della terapia dovrebbe portare immediatamente a considerare la presenza di patogeni resistenti o diagnosi alternative.

In questi casi è raccomandata una valutazione radiografica ai fine di escludere un'infezione più profonda e una rivalutazione della terapia antibiotica, includendo farmaci con uno spettro d'azione che includa una copertura dei bacilli Gram-negativi. In caso di cellulite non complicata, la durata della terapia antibiotica deve essere compresa tra 5 e 10 giorni, a seconda della gravità della malattia e della risposta clinica al trattamento. Tuttavia, una durata del trattamento di 5 o 6 giorni sembra essere efficace quanto una durata di 10 giorni (80). In caso di cellulite grave con rapida progressione clinica o comparsa di sepsi, è indicato il trattamento con antibiotici per via parenterale. La terapia parenterale deve essere considerata anche per i bambini con infezione persistente o peggioramento clinico dopo 48-72 ore di terapia orale empirica. Il trattamento endovenoso di prima linea con oxacillina (o, se disponibile, flucloxacillina) o ampicillina-sulbactam è indicato in contesti con una basso tasso di infezioni da MRSA (29). In caso di sospetta eziologia da MRSA devono essere presi in considerazione vancomicina, clindamicina o linezolid.

La combinazione di oxacillina con ceftriaxone sembra essere associata ad un rapido miglioramento clinico, ma i dati disponibili in letteratura sono limitati. Inoltre, considerando che questa condizione è principalmente causata da batteri gram-positivi, l'attività ad ampio spettro della cefalosporina di terza generazione potrebbe non essere necessaria (63). L'uso di ceftriaxone per via endovenosa domiciliare sembra essere un'opzione sicura per i bambini con cellulite moderata/grave, senza sintomi sistemici, in contesti con una bassa percentuale di infezione da MRSA. Questo protocollo ha il vantaggio di ridurre la durata dell'ospedalizzazione e sembra avere un'efficacia paragonabile a quella della flucloxacillina per via endovenosa somministrata ai pazienti ricoverati (30,80). È in corso uno studio randomizzato per determinare la validità di questo approccio terapeutico nei bambini (31). Il ceftriaxone è anche appropriato nei casi di erisipela, a causa della sua attività contro gli streptococchi beta-emolitici. La mono-somministrazione giornaliera è inoltre associata alla possibilità di trattamento ambulatoriale.

La terapia della cellulite neonatale di solito richiede il ricovero in ospedale e una terapia parenterale immediata con copertura per lo streptococco beta-emolitico di gruppo B in aggiunta ad un antibiotico che copra nei confronti dell'MRSA. La durata della terapia dovrebbe essere maggiore (fino a 14 giorni) in caso di infezione grave e/o lenta risposta alla terapia.

7.3 Raccomandazioni e grading

1. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato in caso di cellulite lieve non complicata e per quanto tempo?

I pazienti con cellulite lieve dovrebbero essere trattati empiricamente con una cefalosporina orale di prima generazione (es. cefalexina) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) in caso di incidenza di MRSA <10%.

Qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole.

La terapia orale con TMP/SMX o clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina

è <10%) per 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione) sarebbe indicata in caso di cellulite lieve non complicata se l'incidenza di MRSA è >10%.

Qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole.

2. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato in caso di cellulite moderata/grave non complicata e per quanto tempo?

In caso di bassa incidenza di MRSA in comunità, i bambini con cellulite moderata/grave non complicata potrebbero essere trattati empiricamente con una penicillina anti-stafilococcica o con una cefalosporina di prima generazione (es. cefazolina, cefalotina) per via endovenosa per almeno 48 ore prima di passare alla terapia orale.

Il ceftriaxone per via endovenosa somministrato a domicilio potrebbe essere una valida alternativa.

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Quando i sintomi sistemici sono risolti, potrebbe essere indicato il passaggio ad un trattamento orale empirico con amoxicillina/acido clavulanico o con una cefalosporina (es. cefalexina).

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. La durata totale del trattamento dovrebbe essere di 10-14 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 15/19 (78,9%) D'accordo: 4/19 (21,1%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

In caso di elevata incidenza di MRSA nella comunità (>10%), il trattamento con TMP/SMX, vancomicina o clindamicina (se il tasso di resistenza locale è <10%) per via endovenosa, dovrebbe essere iniziato nei bambini con cellulite moderata/grave non complicata.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 6/19 (31,6%) D'accordo: 12/19 (63,5%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 1/19 (4,9%)

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Il passaggio al trattamento orale con TMP/SMX o clindamicina (se il tasso di resistenza locale è <10%) potrebbe essere indicato in caso di risoluzione dei sintomi sistemici e almeno dopo 48 ore di terapia per via endovenosa.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 6/19 (31,6%) D'accordo: 12/19 (63,5%) In disaccordo: 1/19 (4,9%)

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Il trattamento dovrebbe essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. La durata complessiva del trattamento dovrebbe essere di 10-14 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 14/19 (73,7%) D'accordo: 5/19 (26,3%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

3. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato nei pazienti con cellulite complicata?

In caso di cellulite complicata, il trattamento empirico con vancomicina, teicoplanina o clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%) per via endovenosa potrebbe essere indicato per ridurre il fallimento terapeutico.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 13/19 (68,4%) D'accordo: 5/19 (26,3%) In disaccordo: 1/19 (5,3%)

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

L'aggiunta di una terapia antibiotica attiva verso i batteri gram-negativi e anaerobi (es. piperacillina/tazobactam) dovrebbe essere presa in considerazione in caso di drenaggio chirurgico, morsi, lesione penetrante, corpi estranei, frattura, comorbilità mediche e immunosoppressione.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 16/19 (84,2%) D'accordo: 3/19 (15,8%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile. Il passaggio al trattamento orale con TMP-SMX o clindamicina può essere effettuato quando i sintomi sistemici sono risolti e dopo almeno 3-5 giorni di trattamento endovenoso.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 9/19 (47,4%) D'accordo: 9/19 (47,4%) In disaccordo: 1/19 (5,2%)

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

In caso di fattori di rischio per Pseudomonas aeruginosa (es. drenaggio chirurgico, morso o lesione penetrante, corpo estraneo, frattura, comorbidità e immunosoppressione), si dovrebbe considerare il passaggio alla ciprofloxacina orale.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 9/19 (47,3%) D'accordo: 10/19 (52,7%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

La durata del trattamento dovrebbe essere di 14-21 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 5/19 (26,3%) D'accordo: 14/19 (73,7%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

4. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato come alternativa allo standard di cura (vancomicina o clindamicina) in pazienti con cellulite complicata?

In caso di alto tasso di infezione da MRSA nella comunità (>10%), la daptomicina o la ceftarolina (nei bambini >12 anni di età) potrebbero essere indicate come alternativa allo standard di cura per il trattamento della cellulite complicata.

Qualità dell'evidenza: moderata; forza della raccomandazione: positiva debole.

8. Cellulite orbitaria e periorbitaria

8.1 Introduzione

La cellulite orbitaria si distingue in pre-settale (cellulite periorbitaria) e post-settale (cellulite orbitaria) in base alla posizione rispetto al legamento palpebrale.

Figura 3: cellulite orbitaria



Dal punto di vista epidemiologico, la cellulite periorbitaria è relativamente comune nei bambini, mentre la cellulite orbitaria è una forma più rara e più grave (81-83). Secondo la classificazione di Chandler, la cellulite orbitaria è divisa in cinque gruppi: gruppo I (edema infiammatorio limitato alla palpebra, o "cellulite pre-settale"), gruppo II (estensione dell'infiammazione fino ad includere posteriormente il setto, o "cellulite orbitaria"), gruppo III (raccolta purulenta tra la parete ossea orbitaria e periorbitaria, "ascesso subperiostale"), gruppo IV (raccolta purulenta all'interno dell'orbita stessa, "ascesso orbitale") e gruppo V (flebite retrograda che si estende verso il seno cavernoso, con reperti clinici localizzati bilateralmente a livello oculare, denominata "trombosi del seno cavernoso") (84). Gli agenti patogeni comunemente responsabili di cellulite periorbitaria/orbitaria sono rappresentati da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes* e *S. aureus* (85,86). Tuttavia, altri patogeni possono essere coinvolti, come streptococchi appartenenti ad altri gruppi e anaerobi (86). Nei bambini, l'incidenza di cellulite da *Haemophilus spp.* e *S. pneumoniae* è diminuita drasticamente dall'introduzione della vaccinazione (87,88). L'eziologia stafilococcica sta pertanto diventando più frequente (22). Il fattore predisponente più comune per la cellulite orbitaria e periorbitaria è rappresentato dalla sinusite, che di solito si diffonde per continuità dal seno etmoidale o attraverso disseminazione ematogena. Altri fattori di rischio sono rappresentati dalla dacriocistite, dalle infezioni delle vie respiratorie superiori o da infezioni di aree contigue (ad esempio traumi, interventi chirurgici e punture di insetti) (32). La cellulite pre-settale è caratterizzata da edema e iperemia limitati alla palpebra senza restrizioni nei movimenti oculari o alterazioni della vista. Nella cellulite post-settale l'edema coinvolge i tessuti orbitari, causando proptosi,

oftalmoplegia e deterioramento dell'acuità visiva o della visione dei colori. La cellulite orbitaria è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita. Può essere causa di sviluppo di ascesso sub-periostale, meningite e trombosi del seno cavernoso (81,89). In caso di cellulite periorbitaria/orbitaria è fondamentale una valutazione oftalmologica per identificare i pazienti a rischio di ascesso intra-orbitario. Proptosi, dolore o limitazione dei movimenti extra-oculari rappresentano sintomi di allarme per questa complicazione (90). La diagnosi è principalmente clinica. Possono essere eseguiti esami del sangue di routine (emocromo e proteina C-reattiva). Emocoltura e PCR su sangue, sono indicati in caso di febbre, nonostante risultino spesso negative in questa condizione.

In caso di drenaggio chirurgico dell'ascesso, è raccomandata l'esecuzione di esame colturale e PCR per la ricerca di *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* e la PCR 16S (91). In caso di sospetto ascesso, la valutazione radiologica mediante TC è fortemente raccomandata. Non ci sono indicazioni univoche per l'esecuzione di indagini radiologiche di approfondimento in caso di cellulite periorbitaria/orbitaria; alcuni autori suggeriscono di eseguire indagini radiologiche in caso di comparsa di segni neurologici, proptosi, oftalmoplegia, deterioramento dell'acuità visiva o della visione dei colori, edema oculare bilaterale, mancato miglioramento clinico o peggioramento dopo 24 ore di trattamento o febbre persistente (91,92). La risonanza magnetica rappresenta il test di scelta quando si sospetta un'estensione intra-cranica dell'infezione. La cellulite orbitaria/periorbitaria deve essere differenziata dalla dacriocistite, da neoplasie orbitarie (retinoblastoma), angioedema, congiuntivite allergica e lesioni orbitali (93).

8.2 Terapia

La gestione della cellulite periorbitaria e orbitaria dovrebbe coinvolgere un team multidisciplinare che includa un infettivologo pediatra e gli specialisti in oftalmologia e otorinolaringoiatria (90). Il trattamento conservativo con antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa è indicato in caso di cellulite orbitaria pre-settale. Il trattamento di prima linea suggerito si basa sull'utilizzo di una cefalosporina di terza generazione per via endovenosa (es. ceftriaxone) o sull'amoxicillina/acido clavulanico (33). Se si sospetta l'MRSA, o in caso di nessun miglioramento clinico dopo 48 ore di trattamento, deve essere usato un agente attivo nei confronti dell'MRSA (vancomicina, teicoplanina o in casi selezionati daptomicina) (16,63). Se si sospetta la produzione di tossina PVL, sono indicati clindamicina (se i tassi di resistenza locale sono inferiori al 10%) o linezolid (> 12 anni di età). La durata del trattamento non è ben stabilita. Tuttavia, in caso di cellulite pre-settale sembra essere adeguato un trattamento eseguito per un totale di 5-10 giorni di terapia, in accordo con la gravità clinica e con la risposta al trattamento (33). Non ci sono prove sull'efficacia del passaggio al trattamento orale dopo le prime 48-72 ore di trattamento per via endovenosa. In un recente studio retrospettivo condotto arruolando 213 bambini con cellulite pre-settale, i casi successivi ad una puntura di insetto si sono rivelati meno gravi rispetto ad altre cause, con una durata media della degenza significativamente più breve (3 vs 5 giorni, $p < 0,05$). Pertanto, in casi selezionati gli autori suggeriscono la possibilità di un trattamento orale a

domicilio con follow-up ambulatoriale (31). La formazione di ascessi, specialmente in caso di cellulite orbitaria rappresentano un'indicazione per la chirurgia (94). Tuttavia, alcuni autori suggeriscono la possibilità di effettuare una terapia medica in caso di coinvolgimento post-settale in casi selezionati (visione normale, assenza di oftalmoplegia, pressione intraoculare <20 mmHg, proptosi di 5 mm o inferiore, dimensioni dell'ascesso alla TC minori di 4 mm). Questi pazienti devono essere attentamente seguiti per determinare se è necessario un intervento chirurgico in caso di peggioramento dei segni oculari o di mancato miglioramento dopo 48 ore di terapia antibiotica per via parenterale (32,35,95). In caso di ascesso orbitario, il trattamento antibiotico deve essere prolungato per almeno quattro settimane (combinato con un approccio chirurgico).

Gli steroidi per via endovenosa potrebbero essere utili nel trattamento della cellulite orbitaria (36).

8.3 Raccomandazioni e grading

1. Quale trattamento antibiotico empirico sistemico è indicato per la cellulite periorbitaria (pre-settale)?

In presenza di una bassa prevalenza di MRSA (<10%), i bambini con cellulite periorbitaria potrebbero essere trattati per via endovenosa con ceftriaxone, amoxicillina-ac. clavulanico o oxacillina per almeno 48-72 ore prima di passare alla terapia orale.

Qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Quando i sintomi sistemici sono risolti, potrebbe essere indicato il passaggio ad una terapia orale empirica con amoxicillina/acido clavulanico.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 8/19 (42,1%) D'accordo: 11/19 (57,9%) In disaccordo: 0

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

Il trattamento antibiotico deve essere mirato appena l'antibiogramma è disponibile.

La durata del trattamento deve essere di 5-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 16/19 (84,2%) D'accordo: 3/19 (15,8%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte.

Se si sospetta l'MRSA o in caso di mancato miglioramento clinico dopo 48 ore di trattamento, deve essere usato un agente attivo contro l'MRSA (es. vancomicina, teicoplanina o in casi selezionati, daptomicina).

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 18/19 (94,7%) D'accordo: 1/19 (5,3%) In disaccordo: 0 Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte.

2. Quale trattamento antibiotico sistemico è indicato per la cellulite orbitaria (post-settale) da solo o in combinazione con la chirurgia?

In assenza di indicazioni immediate per la chirurgia, i bambini potrebbero essere trattati con ceftriaxone per via endovenosa associato a clindamicina (se il tasso di resistenza locale alla clindamicina è <10%).

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

In presenza di alti tassi di resistenza alla clindamicina (>10%), dovrebbero essere usata la combinazione di ceftriaxone, vancomicina e metronidazolo.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 13/19 (68,4%) D'accordo: 6/19 (31,6%) In disaccordo: 0

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

3. Il trattamento con steroidi per via endovenosa è indicato nei bambini con cellulite orbitaria in aggiunta al trattamento antibiotico?

L'aggiunta di steroidi per via endovenosa al trattamento antibiotico nei bambini con cellulite orbitaria non è suggerito.

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: negativa debole.

4. La chirurgia è indicata in caso di cellulite post-settale?

La formazione di ascessi orbitari, il peggioramento dei segni oculari ed il mancato miglioramento dopo 48 ore di trattamento con antibiotici per via parenterale, dovrebbero essere considerate indicazioni per la chirurgia.

Parere degli esperti:

Fortemente d'accordo: 11/19 (57,9%) D'accordo: 8/19 (42,1%) In disaccordo: 0

Fortemente in disaccordo: 0

Qualità dell'evidenza: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole.

9. Limiti

Il limite principale di questo documento è rappresentato dalla mancanza di evidenze su argomenti specifici, specialmente per la popolazione pediatrica. Inoltre, per alcuni argomenti, sono stati condotti ampi studi prima del 2010, esclusi dalla strategia di ricerca per motivi relativi alle variazioni epidemiologiche dei patogeni coinvolti, soprattutto in relazione ai tassi di resistenza. Il panel è stato coinvolto in caso di mancanza di evidenze bibliografiche per la definizione della raccomandazione. Un altro limite del presente documento è la mancanza di dati epidemiologici relativi alle resistenze batteriche per ogni contesto clinico (es. resistenza alla clindamicina).

10. Conclusioni

Questo documento ha lo scopo di fornire suggerimenti pratici per la gestione delle più comuni infezioni batteriche di cute e tessuti molli, sulla base delle attuali evidenze. In caso di mancanza di evidenze in letteratura, il parere degli esperti del panel, è stato considerato il miglior sostituto per formulare raccomandazioni terapeutiche. Ampii studi prospettici sono necessari per superare la mancanza di indicazioni cliniche specifiche relative ai vari regimi terapeutici. Sono necessari inoltre continui aggiornamenti sulla base dei cambiamenti epidemiologici e dei tassi di copertura vaccinale.

11. Bibliografia

1. Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong SY, et al. The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One* 2015; 10: 0136789. doi: 10.1371/journal.pone.0136789.
2. Lamand V, Dauwalder O, Tristan A, Casalegno JS, Meugnier H, Bes M, et al. Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of *Staphylococcus aureus* associated strains. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 514–521. doi: 10.1111/1469-0691.12053.
3. Murphy C, Livingstone I, Foot B, Murgatroyd H, MacEwen CJ. Orbital cellulitis in Scotland: current incidence, aetiology, management and outcomes. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1575-1578. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305222.
4. Mahmoodzadeh Hosseini H, Kiyani N, Amin M, Hedayati Ch M, Imani Fooladi AA. Distribution of high-level mupirocin resistance among clinical MRSA. *J Chemother* 2017;29:215-219. doi: 10.1080/1120009X.2016.1201257.
5. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 283-287. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.002.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-1051. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.
7. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. *Manag Sci* 1963; 9: 458–467.
8. Dalkey NC. The Delphi Method: An experimental study of group opinion. *Rand Corp Public RM-58888-PR*. Santa Monica: Rand Corp; 1969.
9. Tanus T, Scangarella-Oman NE, Dalessandro M, Li G, Breton JJ, Tomayko JF. A randomized, double-blind, comparative study to assess the safety and efficacy of topical retapamulin ointment 1% versus oral linezolid in the treatment of secondarily infected traumatic lesions and impetigo due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Adv Skin Wound Care* 2014; 27: 548-559. doi:10.1097/01.ASW.0000456631.20389.ae.
10. Gropper S, Albareda N, Chelius K, Kruger D, Mitha I, Vahed Y, et al. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. *Future Microbiol* 2014; 9: 1013-1023. doi: 10.2217/fmb.14.78.
11. Iovino SM, Krantz KD, Blanco DM, Fernández JA, Ocampo N, Najafi A, et al. NVC-422 topical gel for the treatment of impetigo. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 587-595.
12. Bowen AC, Tong SY, Andrews RM, O'Meara IM, McDonald MI, Chatfield MD, et al. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathinebenzylpenicillin for impetigo in

- a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384: 2132-2140. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60841-2.
13. Tong SY, Andrews RM, Kearns T, et al. Trimethopim-sulfamethoxazole compared with benzathine penicillin for treatment of impetigo in Aboriginal children: a pilot randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2010;46:131-3.
 14. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Lovecchio F, Karras DJ, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. *N Engl J Med* 2016; 374: 823-832. doi: 10.1056/NEJMoa1507476.
 15. Holmes L, Ma C, Qiao H, Drabik C, Hurley C, Jones D, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole therapy reduces failure and recurrence in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin abscesses after surgical drainage. *J Pediatr* 2016; 169: 128-134. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.044.
 16. Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, Pettibone S, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med* 2015; 372: 1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa1403789.
 17. Ladde JG, Baker S, Rodgers CN, Papa L. The LOOP technique: a novel incision and drainage technique in the treatment of skin abscesses in a pediatric ED. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 271-276. doi: 10.1016/j.ajem.2014.10.014.
 18. Kessler DO, Krantz A, Mojica M. Randomized trial comparing wound packing to no wound packing following incision and drainage of superficial skin abscesses in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 514-517. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182587b20.
 19. Gaspari RJ, Resop D, Mendoza M, Kang T, Blehar D. A randomized controlled trial of incision and drainage versus ultrasonographically guided needle aspiration for skin abscesses and the effect of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 483-491. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.11.021.
 20. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, et al. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med* 2017; 376: 2545-2555. doi: 10.1056/NEJMoa1607033.
 21. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 401-407. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.03.014.
 22. Williams DJ, Cooper WO, Kaltenbach LA, Dudley JA, Kirschke DL, Jones TF, et al. Comparative effectiveness of antibiotic treatment strategies for pediatric skin and soft-tissue infections. *Pediatrics* 2011; 128: 479-487. doi: 10.1542/peds.2010-3681.
 23. Bradley J, Glasser C, Patino H, Arnold SR, Arrieta A, Congeni B, et al. Daptomycin for complicated skin infections: a randomized trial. *Pediatrics* 2017; 139. doi: 10.1542/peds.2016-2477.

24. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, Jandourek A, Smith A, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus comparator in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 239-247. doi: 10.1097/INF.0000000000001191.
25. Fritz SA, Hogan PG, Hayek G, Eisenstein KA, Rodriguez M, Epplin EK, et al. Household versus individual approaches to eradication of community-associated *Staphylococcus aureus* in children: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 743-751. doi: 10.1093/cid/cir919.
26. Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, Abrahamian FM, LoVecchio F, Steele MT, et al. Effect of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole vs cephalexin alone on clinical cure of uncomplicated cellulitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 2088-2096. doi: 10.1001/jama.2017.5653.
27. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1754-1762. doi: 10.1093/cid/cit122.
28. Kam AJ, Leal J, Freedman SB. Pediatric cellulitis: success of emergency department short-course intravenous antibiotics. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 171-176. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181d1de08.
29. Gomes de Vasconcellos A, Leal RD, Silvany-Neto A, Nascimento-Carvalho CM. Oxacillin or cefalotin treatment of hospitalized children with cellulitis. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 7-12.
30. Ibrahim LF, Hopper SM, Connell TG, Daley AJ, Bryant PA, Babl FE. Evaluating an admission avoidance pathway for children in the emergency department: outpatient intravenous antibiotics for moderate/severe cellulitis. *Emerg Med J* 2017; 34: 780-785. doi: 10.1136/emered-2017-206829.
31. Ibrahim LF, Babl FE, Orsini F, Hopper SM, Bryant PA. Cellulitis: Home Or Inpatient in children from the emergency department (CHOICE): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2016; 6: 009606. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009606.
32. Friedel N, Scolnik D, Rimon A, Orbach R, Laat S, Glatstein MM. Are we over-treating insect bite related periorbital cellulitis in children? The experience of a large, tertiary Care Pediatric Hospital. *Am J Ther* 2017 [Epub ahead of print] doi: 10.1097/MJT.0000000000000596.
33. Gonçalves R, Menezes C, Machado R, Ribeiro I, Lemos JA. Periorbital cellulitis in children: Analysis of outcome of intravenous antibiotic therapy. *Orbit* 2016; 35: 175-180. doi: 10.1080/01676830.2016.1176205.
34. Sciarretta V, Demattè M, Farneti P, Fornaciari M, Corsini I, Piccin O, et al. Management of orbital cellulitis and subperiosteal orbital abscess in pediatric patients: A ten-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 96: 72-76. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.02.031.
35. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Paediatric pre- and post-septal periorbital

- infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 70: 377-383. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.11.013.
36. Chen L, Silverman N, Wu A, Shinder R. Intravenous steroids with antibiotics on admission for children with orbital cellulitis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2017 [Epub ahead of print] doi: 10.1097/IOP.0000000000000910.
 37. Bangert S, Levy M, Hebert AA. Bacterial resistance and impetigo treatment trends: a review. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 243-248. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01700.x.
 38. Fretzayas A, Moustaki M, Tsagris V, Brozou T, Nicolaidou P. MRSA blistering distal dactylitis and review of reported cases. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 433-435. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01312.x.
 39. Lyon M, Doehring MC. Blistering distal dactylitis: a case series in children under nine months of age. *J Emerg Med* 2004; 26: 421-423. doi: 10.1016/j.jemermed.2003.08.015.
 40. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2014; 90: 229-235.
 41. Shi D, Higuchi W, Takano T, Saito K, Ozaki K, Takano M, et al. Bullous impetigo in children infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* alone or in combination with methicillin-susceptible *S. aureus*: analysis of genetic characteristics, including assessment of exfoliative toxin gene carriage. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1972-1974. doi: 10.1128/JCM.01742-10.
 42. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD003261. doi: 10.1002/14651858.CD003261.pub3.
 43. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW et al. *Nelson textbook of paediatrics*, 2016. 20th ed. [edited by Elsevier].
 44. Patrizi A, Raone B, Savoia F, Ricci G, Neri I. Recurrent toxin-mediated perineal erythema: eleven pediatric cases. *Arch Dermatol* 2008; 144: 239-243. doi: 10.1001/archdermatol.2007.47.
 45. Ney AC, English JC 3rd, Greer KE. Coexistent infections on a child's distal phalanx: blistering dactylitis and herpetic whitlow. *Cutis* 2002; 69: 46-48.
 46. Scheinfeld NS. Is blistering distal dactylitis a variant of bullous impetigo? *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 314-316. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02379.x
 47. McNeil JC, Hultén KG, Mason EO, Kaplan SL. Impact of Health Care Exposure on Genotypic Antiseptic Tolerance in *Staphylococcus aureus* Infections in a Pediatric Population. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. doi: 10.1128/AAC.00223-17.
 48. Chamny S, Miron D, Lumelsky N, Shalev H, Gazal E, Keynan R, et al. Topical Minocycline Foam for the Treatment of Impetigo in Children: Results of a Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 1238-1243.

49. Hayden MK, Lolans K, Haffner K, Avery TR, Kleinman K, Li H, et al. Chlorhexidine and Mupirocin Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in the REDUCE-MRSA Trial. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2735-2742. doi: 10.1128/JCM.01444-16.
50. Yu F, Liu Y, Lu C, Lv J, Qi X, Ding Y, et al. Dissemination of fusidic acid resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *BMC Microbiol* 2015; 15:210. doi: 10.1186/s12866-015-0552-z.
51. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Stobberingh EE. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* nasal carriage strains in nine European countries. *Future Microbiol* 2014; 9: 737-745. doi: 10.2217/fmb.14.36.
52. Horner C, Utsi L, Coole L, Denton M. Epidemiology and microbiological characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in a single healthcare region of the UK, 2015. *Epidemiol Infect* 2016: 1-11.
53. Mundy LM, Sampson T, Logie JW. Retapamulin prescriptions and monitored off-label use. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 331-336. doi:10.1007/s40272-014-0077-1.
54. McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. Decreased susceptibilities to retapamulin, mupirocin, and chlorhexidine among *Staphylococcus aureus* isolates causing skin and soft tissue infections in otherwise healthy children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2878-83. doi: 10.1128/AAC.02707-13.
55. A Phase II study to evaluate the efficacy and safety of two doses of LTX-109 in impetigo. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet], NCT01803035. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01803035?term=impetigo&rank=5> (Last accessed 30 December 2017).
56. Gropper S, Cepero AL, Santos B, Kruger D. Systemic bioavailability and safety of twice-daily topical ozenoxacin 1% cream in adults and children with impetigo. *Future Microbiol* 2014; 9: 33-40. doi: 10.2217/fmb.14.85.
57. Efficacy, Safety, and Tolerability of TD1414 2% Cream in impetigo and secondarily infected traumatic lesions (SITL). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet], NCT00626795. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626795?term=impetigo&rank=12> (Last accessed 30 December 2017)
58. Michos A, Koutouzi FI, Tsakris A, Chatzichristou P, Koutouzis EI, Daikos GL, et al. Molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* macrolide resistance of paediatric isolates during a 7 year period (2007-13). *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2113-2117. doi: 10.1093/jac/dkw116.
59. Silva-Costa C, Friães A, Ramirez M, Melo-Cristino J. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*: prevalence and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13: 615-628. doi: 10.1586/14787210.2015.1023292.
60. Chen AE, Carroll KC, Diener-West M, Ross T, Ordun J, Goldstein MA, et al. Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin

- infections. *Pediatrics* 2011; 127: 573-580. doi: 10.1542/peds.2010-205
61. Fretzayas A, Moustaki M, Tsagris V, Brozou T, Nicolaidou P. MRSA blistering distal dactylitis and review of reported cases. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 433-435. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01312.
 62. Moore SJ, O'Leary ST, Caldwell B, Knepper BC, Pawlowski SW, Burman WJ, et al. Clinical characteristics and antibiotic utilization in pediatric patients hospitalized with acute bacterial skin and skin structure infection. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 825-828. doi: 10.1097/INF.0000000000000304.
 63. Hurley HJ, Knepper BC, Price CS, Mehler PS, Burman WJ, Jenkins TC. Avoidable antibiotic exposure for uncomplicated skin and soft tissue infections in the ambulatory care setting. *Am J Med* 2013; 126: 1099-1106. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.016.
 64. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2016. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf> (Last accessed 30 December 2017)
 65. Boan P, Tan HL, Pearson J, Coombs G, Heath CH, Robinson JO. Epidemiological, clinical, outcome and antibiotic susceptibility differences between PVL positive and PVL negative *Staphylococcus aureus* infections in Western Australia: a case control study. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 10. doi: 10.1186/s12879-014-0742-6.
 66. Malone JR, Durica SR, Thompson DM, Bogie A, Naifeh M. Blood cultures in the evaluation of uncomplicated skin and soft tissue infections. *Pediatrics* 2013; 132: 454-459. doi: 10.1542/peds.2013-1384.
 67. Barbic D, Chenkin J, Cho DD, Jelic T, Scheuermeyer FX. In patients presenting to the emergency department with skin and soft tissue infections what is the diagnostic accuracy of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of abscess compared to the current standard of care? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: 013688. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013688.
 68. Adams CM, Neuman MI, Levy JA. Point-of-Care Ultrasonography for the Diagnosis of Pediatric Soft Tissue Infection. *J Pediatr* 2016; 169: 122-127. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.026.
 69. Singer AJ, Talan DA. Management of skin abscesses in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2014; 370: 1039-1047. doi: 10.1056/NEJMr1212788.
 70. Singer AJ, Thode HC Jr. Systemic antibiotics after incision and drainage of simple abscesses: a meta-analysis. *EmergMed J* 2014; 31: 576-578. doi: 10.1136/emmermed-2013-202571.
 71. Fahimi J, Singh A, Frazee BW. The role of adjunctive antibiotics in the treatment of skin and soft tissue abscesses: a systematic review and meta-analysis. *CJEM* 2015; 17: 420-432. doi: 10.1017/cem.2014.52.
 72. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice

- guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 10-52. doi: 10.1093/cid/ciu444.
73. American Academy of Pediatrics (AAP) In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds) Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, 30th edn. ElkGroveVillage American Academy of Pediatrics; 2015.
74. Yue J, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD008056. doi: 10.1002/14651858.CD008056.pub3.
75. Davido B, Dinh A, Salomon J, Roux AL, Gosset-Woimant M, Pierre I, et al. Recurrent furunculosis: Efficacy of the CMC regimen--skin disinfection (chlorhexidine), local nasal antibiotic (mupirocin), and systemic antibiotic (clindamycin). *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 837-841. doi: 10.3109/00365548.2013.810815.
76. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD004299. doi: 10.1002/14651858.CD004299.pub2
77. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA* 2016; 316: 325-337. doi: 10.1001/jama.2016.8825.
78. Torres J, Avalos N, Echols L, Mongelluzzo J, Rodriguez RM. Low yield of blood and wound cultures in patients with skin and soft-tissue infections. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1159-1161. doi: 10.1016/j.ajem.2017.05.039.
79. Trenchs V, Hernandez-Bou S, Bianchi C, Arnan M, Gene A, Luaces C. Blood cultures are not useful in the evaluation of children with uncomplicated superficial skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 924-927. doi: 10.1097/INF.0000000000000768.
80. Ibrahim LF, Hopper SM, Babl FE, Bryant PA. Who can have parenteral antibiotics at home?: A prospective observational study in children with moderate/severe cellulitis. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 269-274. doi: 10.1097/INF.0000000000000992.
81. Bedwell J, Bauman NM. Management of pediatric orbital cellulitis and abscess. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 467-473. doi: 10.1097/MOO.0b013e32834cd54a.
82. Mathew AV, Craig E, Al-Mahmoud R, Batty R, Raghavan A, Mordekar SR, et al. Paediatric post-septal and pre-septal cellulitis: 10 years' experience at a tertiary-level children's hospital. *Br J Radiol* 2014; 87: 20130503. doi: 10.1259/bjr.20130503.
83. Murphy C, Livingstone I, Foot B, Murgatroyd H, MacEwen CJ. Orbital cellulitis in Scotland: current incidence, aetiology, management and outcomes. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1575-1578. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305222.
84. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970; 80: 1414-1428. doi: 10.1288/00005537-197009000-00007.

85. Peña MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 223-227. doi: 10.1001/jamaoto.2013.1703.
86. Seltz LB, Smith J, Durairaj VD, Enzenauer R, Todd J. Microbiology and antibiotic management of orbital cellulitis. *Pediatrics* 2011; 127: 566-572. doi: 10.1542/peds.2010-2117.
87. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *BMJ Clin Evid*. 2008; 2008.
88. Sharma A, Liu ES, Le TD, Adatia FA, Buncic JR, Blaser S, et al. Pediatric orbital cellulitis in the *Haemophilus influenzae* vaccine era. *J AAPOS* 2015; 19: 206-210. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.02.004.
89. Erickson BP, Lee WW. Orbital Cellulitis and Subperiosteal Abscess: A 5-year Outcomes Analysis. *Orbit* 2015; 34: 115-120. doi: 10.3109/01676830.2014.950286.
90. Upile NS, Munir N, Leong SC, Swift AC. Who should manage acute periorbital cellulitis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1073-1077. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.04.012.
91. Howe L, Jones NS. Guidelines for the management of periorbital cellulitis/abscess. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004; 29: 725-728. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00889.x
92. Rudloe TF, Harper MB, Prabhu SP, Rahbar R, Vanderveen D, Kimia AA. Acute periorbital infections: who needs emergent imaging? *Pediatrics* 2010; 125: 719-726. doi: 10.1542/peds.2009-1709.
93. Welkoborsky HJ, Graß S, Deichmüller C, Bertram O, Hinni ML. Orbital complications in children: differential diagnosis of a challenging disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 1157-1163. doi: 10.1007/s00405-014-3195-z.
94. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1881-1886. doi: 10.1007/s00405-010-1266-3.
95. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1853-1861. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.05.012

12. Appendice 1. Strategia di ricerca

12.1 Impetigine

impetigo[Title/Abstract] AND children[Title/Abstract] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]

Totale lavori: 73

Lavori inclusi (trattamento):

- Trial randomizzati controllati 5
- Studi osservazionali 1

12.2 Ascessi cutanei

(furunculosis[Title/Abstract] OR (skin[Title/Abstract] AND (abscess[Title/Abstract] OR abscesses[Title/Abstract])) OR folliculitis[Title/Abstract]) AND children[Title/Abstract] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]

Totale lavori: 111

Lavori inclusi (trattamento):

- Trial randomizzati controllati 9
- Studi osservazionali 1

12.3 Cellulite e cellulite orbitaria

(cellulitis[Title/Abstract]AND children [Title/Abstract]) AND ("2010/01/01"[PDAT]: "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans" [MeSH Terms] AND English[lang]

Totale lavori: 180

Lavori inclusi (trattamento cellulite):

- Trial randomizzati controllati 5
- Studi osservazionali 5

Lavori inclusi (trattamento cellulite orbitaria):

- Studi osservazionali 8