# EMPIEMA PLEURICO IN PEDIATRIA

*Due lavori molto concreti, di esperienza personale (o piuttosto di équipe), sistematizzata, che non hanno la pretesa di essere due RCT alla ricerca della verità assoluta: consentono comunque di fare un punto realistico sullo stato dell'arte dell'empiema pleurico in pediatria.*
*Il primo lavoro è di revisione sulla diagnosi e trattamento dell'empiema. Si riporta, inoltre, l'esperienza su 24 casi di polmonite con versamento, ricoverati dal 2000 al 2005, di cui però solo 16 con le caratteristiche dell'empiema franco (versamento abbondante e riccamente corpuscolato), tutti sottoposti a drenaggio e a trattamento locale con un fibrinolitico (urokinasi), tutti sfebbrati in pochi giorni e dimessi senza complicazioni, dopo una degenza media di 11 giorni.*
*Nel secondo lavoro, i casi trattati con la stessa metodologia sono stati 24, ricoverati tra il 1995 e il 2004, e tutti sono guariti, come quelli del gruppo precedente, nel giro di pochi giorni e dimessi dopo una degenza media di 15. Nella grande maggioranza dei casi l'agente eziologico è stato il pneumococco.*
*Quest'ultimo gruppo di casi è stato confrontato con un gruppo storico di 18 casi, anche questi quasi tutti da pneumococco, tutti drenati, ma senza l'aggiunta di urokinasi. Anche questi sono guariti tutti senza esiti e senza complicanze, ma la degenza è stata sensibilmente più lunga (tre settimane al posto di due) e così pure la durata del drenaggio (16 giorni contro 7) e il tempo di sfebbramento (4 giorni contro 3). Queste differenze vanno prese, e sono state prese, con cautela: infatti, nessun confronto storico è esente da "bias", e non c'è dubbio che nel giro di 30 anni molte cose siano cambiate, verosimilmente in meglio, nella qualità generale dell'assistenza (per esempio, l'uso dell'ecografia nella valutazione della qualità e distribuzione dell'essudato, e dunque una maggiore determinazione nella collocazione del drenaggio, che risulta, effettivamente, un po' più anticipato nei casi più recenti), sicché sarebbe imprudente attribuire completamente alla urokinasi questi miglioramenti comunque significativi. I miglioramenti, certo, ci sono, e sono tali da non suggerire alla routine del reparto di fare un passo indietro.*

## L'empiema pleurico nel bambino: un approccio a più voci

MARIO CANCIANI[1], MASSIMILIANO DON[2], BARBARA DEL PIN[1], LOLITA FASOLI[1], TIZIANA GUERRERA[1], ALESSANDRO DE CANDIA[3], ANGELO MORELLI[4]

[1]Servizio di Allergo-Pneumologia, Clinica Pediatrica, DPMSC, Università di Udine
[2]UOC di Pediatria, Ospedale S. Antonio, San Daniele del Friuli (Udine)
[3]Istituto di Radiologia, Università di Udine
[4]UOS di Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera, Udine

**PLEURAL EMPYEMA IN CHILDREN**
*(Medico e Bambino 2007;26:89-96)*

**Key words**
*Chest drain, Empyema, Thoracocentesis, Urokinase, Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)*

**Summary**
*Parapneumonic effusion and empyema (the presence of pus in the pleural space) have an incidence of 3.3 per 100,000. An empyema could be suspected if a child remains pyrexial or unwell 48 hours after adequate antibiotic treatment; examination should include assessment of hydration, high respiratory frequence, the presence of a scoliosis and any underlying disorders. Investigation may include chest radiography, chest ultrasonography to assess the amount of fluid and differentiate free from loculated pleural fluid, diagnostic analysis of pleural fluid and eventually CT scan. Chest drain, intrapleural fibrinolytics and video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) are the options for management of stages II-III of empyema, whereas stage I requires only antibiotic therapy.*

La più frequente, e quasi l'unica, complicanza della broncopolmonite e della polmonite è il versamento parapneumonico. L'agente batterico più comune e tipico di polmonite, lo *Streptococcus pneumoniae*, dà una incidenza di versamenti pari a circa il 10%, mentre agenti infettivi meno comuni, come lo *Streptococcus pyogenes* la dà molto maggiore (50%)[1]. Anche lo *Staphylococcus aureus*, agente eziologico da noi ormai raro, si complica facilmente con versamenti importanti, piotoraci spesso associati a pneumotorace. I virus (Coxsackie virus) e i batteri atipici danno in genere versamenti di lieve entità, mentre la tubercolosi, ormai eccezionale per la pediatria dei Paesi occidentali, dà luogo a versamenti spesso imponenti.

L'incidenza dell'empiema è stimata pari a 3,3 casi/100.000 abitanti: non eccezionalmente complicato e anche fatale nell'adulto, l'empiema è più frequente, ma anche più benigno nel bambino.

Nell'evoluzione dell'empiema classico si distinguono tre fasi: a) un I stadio essudativo, caratterizzato da una piccola raccolta pleurica di liquido trasparente, con bassa cellularità, in prossimità di una flogosi parenchimale primaria, di solito a estensione lobare (versamento parapneumonico reattivo); b) un II sta-

dio fibrino-purulento, caratterizzato da un essudato abbondante, ad alta cellularità e ricco di fibrina, che si deposita sulle due superfici pleuriche e si addensa in briglie e che tende a compartimentarsi (empiema vero e proprio); c) un III stadio, in cui l'essudato si "organizza", in cui compaiono e si moltiplicano i fibroblasti, nello spesso strato di fibrina delle membrane pleuriche, si forma una "cotenna" in larga misura aderenziale (che successivamente e lentamente verrà riassorbita e rimodellata). A ciascuno di questi stadi corrisponde un atteggiamento terapeutico in parte differente: di antibiotico-terapia e di attesa nel primo; ancora di antibiotico-terapia, se possibile più mirata e decisa, di drenaggio dell'essudato e di prevenzione e di lisi dell'organizzazione di quest'ultimo nel secondo stadio; di escissione delle cotenne nel terzo stadio.

## LA CLINICA

La clinica dell'empiema è quella della polmonite grave: dispnea, dolore toracico, stato tossico, elementi della polmonite o della broncopolmonite batterica severa[2]. L'empiema compare di regola come complicanza della polmonite, in una fase successiva, di ore o di giorni rispetto all'esordio, ma in un continuum clinico in cui i due tempi e le due componenti, parenchimale e pleurica, non sono facilmente separabili.

Diciamo anche che la polmonite si accompagna non raramente (dal 20% al 60% delle polmoniti ricoverate) a un versamento parapneumonico reattivo. Questo non è ancora un empiema, sebbene la sua presenza sia anche espressione di gravità del processo (in termini di tessuto colpito, di carica batterica, di patogenicità del germe): si tratta di un versamento quantitativamente modesto, sieroso o relativamente poco corpuscolato (ecografia), che non necessita di drenaggio e che è per lo più destinato a risolversi e a riassorbirsi.

L'empiema, come dice il termine, è un versamento purulento, abbondante, colonizzato, la cui evoluzione è autonoma rispetto a quella della lesione parenchimale; esso può tuttavia rappresentare una fase evolutiva di quell'essudato parapneumonico, di più comune riscontro, a cui si è fatto cenno più sopra. Se questo è il modo comune di comparsa e di formazione dell'empiema pneumococcico, l'empiema stafilococcico è più spesso dovuto a una falla macroscopica che raccorda materialmente la suppurazione parenchimale alla cavità pleurica. In questo caso, di regola, il passaggio non è solo di materiale purulento, ma anche di aria, attraverso la "fistola bronco-pleurica" che si è formata. Si ha, allora, un pio-pneumotorace, caratterizzato radiologicamente da un livello idro-aereo mobile. A volte il pneumotorace concomitante è iperteso (fistola a valvola); quando questo accade, il passaggio dalla clinica della polmonite alla clinica del pio-pneumotorace può essere critico per un aggravarsi improvviso della dispnea.

Nell'empiema, la semeiotica classica (ma anche nel versamento parapneumonico sterile) non è mai negativa; anzi, in genere è molto esplicita, anche per chi, come forse oggi succede, ha perduto o non ha mai avuto grande familiarità con la percussione del torace: l'ottusità (o, in caso di piopneumotorace, il suono timpanico), accompagnata a una riduzione o assenza del murmure e del fremito vocale tattile, sono necessariamente sempre manifesti.

In linea di massima potremmo dire che una (bronco-)polmonite complicata da versamento si presenta fin dall'inizio come una patologia severa, eloquente per i segni generali e locali, che meriterebbe una radiografia fin dal primo giorno (in genere anch'essa largamente espressiva); ancora più chiaramente una (bronco-)polmonite che dopo 48 ore di trattamento antibiotico (con betalattamico a dose piena) non mostri chiari segni di miglioramento deve essere già considerata una polmonite molto sospetta (di resistenza e/o di complicanza) e merita una prima radiografia o una radiografia di controllo e una riconsiderazione della strategia terapeutica.

## LA SCELTA ANTIBIOTICA

La terapia antibiotica più opportuna è rappresentata dall'amoxicillina per os o dall'ampicillina per vena, a dose adeguata (cioè 100 mg/kg) nella prima fase, oppure da un cambio terapeutico se un primo antibiotico usato si fosse dimostrato inefficace, per dose o per scelta; da un trattamento possibilmente mirato sul germe individuato o presunto, dopo il drenaggio, tenendo in considerazione anche la capacità di penetrazione del farmaco; e, in generale, da un atteggiamento elastico, guidato dalla risposta clinica e (quando si è fortunati) dall'isolamento batteriologico.

In prima battuta è opportuno ricordare che la resistenza alle penicilline dello pneumococco rappresenta un problema di poco peso in Italia (1,1-3,5% per la penicillina, e ancora più basso, quasi nullo per l'ampicillina, contro valori dieci volte superiori negli USA)[3,4]; mentre la resistenza ai macrolidi, al contrario, è molto superiore da noi, fino ad arrivare al 40%[5]; ricordiamo anche che né l'*Haemophilus influenzae* né la *Klebsiella pneumoniae* sono quasi mai responsabili di empiema, se non in situazioni di deficit immunitari; che invece lo stafilococco, responsabile classico, ancorché, come si è detto, sempre più raro, dell'empiema, è quasi sempre resistente ai betalattamici, e tra questi spesso anche alla meticillina (27,3% di resistenza, in Italia)[5].

La vaccinazione anti-pneumococcica potrebbe modificare queste prevalenze e queste considerazioni; negli Stati Uniti, la vaccinazione avrebbe ridotto la prevalenza dell'empiema da 23 a 12,6 su 10.000 ricoveri e la percentuale di isolamenti di pneumococco dal 66% al 27%, mentre lo stafilococco è diventato il germe più spesso, o meno raramente, isolato[6]. Tuttavia i dati disponibili a riguardo risultano essere molto controversi (*vedi* articolo di Bogdanovits L, et al. a pag. 97, *ndr*).

## RADIOGRAFIA, ECOGRAFIA, TC

L'**esame radiografico** è ovviamente il primo tempo. Un versamento libero occupa, se è quantitativamente modesto, il seno costofrenico e si estende poco al di sopra di questo; se il versamento è abbondante, occupa almeno la terza parte del campo polmonare, più spesso l'intero campo. In tutti i casi di versamento libero, il margine superiore è concavo e sfumato, per la risalita del liquido, per capillarità, nel virtuale spazio pleurico; se il versamento è veramente molto abbondante, tutto il campo polmonare appare opaco e il mediastino è spostato verso il polmone controlaterale. Se la quantità di liquido è poco abbondante e questo è ricco di leucociti e

di fibrina, tende facilmente a saccarsi e ad assumere una morfologia meglio definita: più comunemente si presenta in regione postero-latero-basale, con un aspetto grossolanamente piramidale con angoli arrotondati e smussi, e/o nello spazio scissurale medio-inferiore, con margine superiore netto, margine inferiore sfumato e aspetto fusiforme in latero-laterale.

Se ci sono livelli, come si è detto, siamo certamente di fronte a una fistola bronco-pleurica; e se i livelli sono più di uno, è segno che il pus è concamerato.

Non è sempre facile, anche in due proiezioni, e anche modificando l'inclinazione del corpo (da orto a clinostatismo) differenziare all'esame diretto un piopneumotorace saccato da un pneumatocele.

La **TC**, quasi mai necessaria, ci aiuta meglio a distinguere quanto è intrapolmonare da quanto è intratoracico.

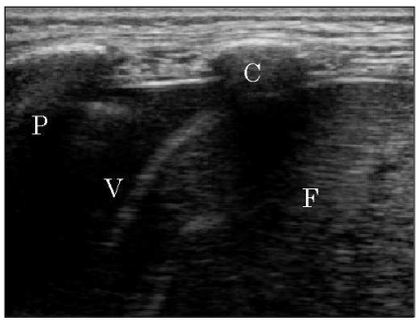


**Figura 1.** *Versamento semplice: ecografia sagittale in ipocondrio destro. Si visualizzano il fegato (F), il parenchima polmonare (P), la parete toracica con le coste (C) e il versamento pleurico (V). Il versamento appare anecogeno senza presenza di detriti corpuscolari.*

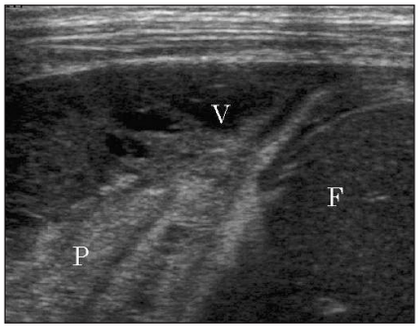


**Figura 2.** *Versamento complicato: ecografia sagittale in ipocondrio destro. Si visualizzano il fegato (F), il parenchima polmonare (P) e il versamento multiloculato (V) con multipli tralci di fibrina che raccordano la pleura con il polmone adiacente.*

**CRITERI DI DISTINZIONE DEL VERSAMENTO**

| | Trasudato | Essudato |
|---|---|---|
| Peso specifico | < 1016 | > 1016 |
| Prova di Rivalta | Negativa | Positiva |
| Proteine (g/dl) | < 2,5 - 3 | > 2,5 - 3 |
| Proteine liquido/Proteine siero | < 0,5 | > 0,5 |
| LDH (unità/litro) | < 200 | > 200 |
| LDH versamento/LDH siero | < 0,6 | > 0,6 |
| Conta leucociti/mm$^3$ | < 1000 | > 1000 |
| Isoenzimi dell'LDH (nei versamenti ematici) | LDH - 1 | LDH - 5 |
| Colesterolo mg%ml | < 55 | > 55 |

*Tabella I*

L'esame di gran lunga più utile, diciamo pure necessario, è l'**ecografia**, che permette non solo di delimitare i margini di un versamento saccato, la sede migliore dell'eventuale drenaggio, ma anche di definire il grado di corpuscolarità del versamento, la presenza di briglie fibrinose e di concamerazione, in sostanza di differenziare un versamento non purulento, che non necessita di svuotamento, da un empiema, che lo richiede[7,8] (*ubi pus ibi evacua*) (*Figure 1 e 2*).

## LA TORACENTESI

La toracocentesi rappresenta la procedura diagnostica principale per lo studio eziopatogenetico dei versamenti pleurici. In caso di versamento libero è consigliabile inserire l'ago lungo l'ascellare media o posteriore in corrispondenza del VII o VIII spazio intercostale (i.c.). In caso di raccolta saccata, la toracentesi dovrà essere mirata utilizzando una guida ecografica.

L'esame macroscopico del liquido pleurico (limpido, purulento, ematico, con coaguli) è in parte anticipato dall'ecografia. Necessario è l'esame batteriologico, mentre l'esame citologico andrà richiesto ogniqualvolta l'anamnesi e gli altri accertamenti orientino verso una eziologia neoplastica (*Tabella I*).

## IL RUOLO DELLA CHIRURGIA

Il posizionamento di un drenaggio toracico è considerato indispensabile in ogni empiema propriamente detto. Di norma si sceglie tra una via anteriore in II spazio i.c. sull'emiclaveare e una via sulla linea ascellare anteriore o media a livello del V-VI spazio. La zona più sicura (il cosiddetto *safe triangle* o "triangolo sicuro") è un'area triangolare delimitata dal bordo anteriore del *latissimus dorsi*, dal margine laterale del gran pettorale e da una linea orizzontale passante attraverso il capezzolo[2] (*Figura 3*). Questa posizione minimizza il rischio di insulti alle strutture sottostanti ed evita danni ai tessuti muscolare e mammario che potrebbero esitare in inestetismi cicatriziali. Un posizionamento posteriore, a volte necessario se il versamento è saccato, è a maggior rischio di occlusione per piegamento del tubo di drenaggio.

Un posizionamento mirato è reso dall'esame della radiografia in duplice proiezione, ma meglio dall'ecografia, che può guidare il piccolo intervento. Il tubo deve essere di grosso calibro, in rapporto al materiale da estrarre; bisogna fare attenzione a non farlo occludere; deve essere a senso unico (principio del sistema a valvola), asettico e in aspirazione, per favorire la riespansione polmonare.

Il drenaggio si posiziona mediante

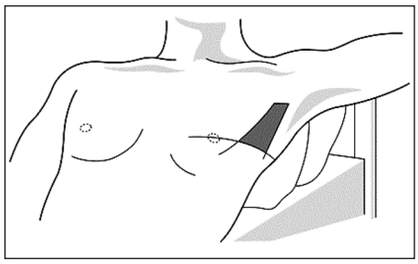

**Figura 3.** *"Safe triangle".*

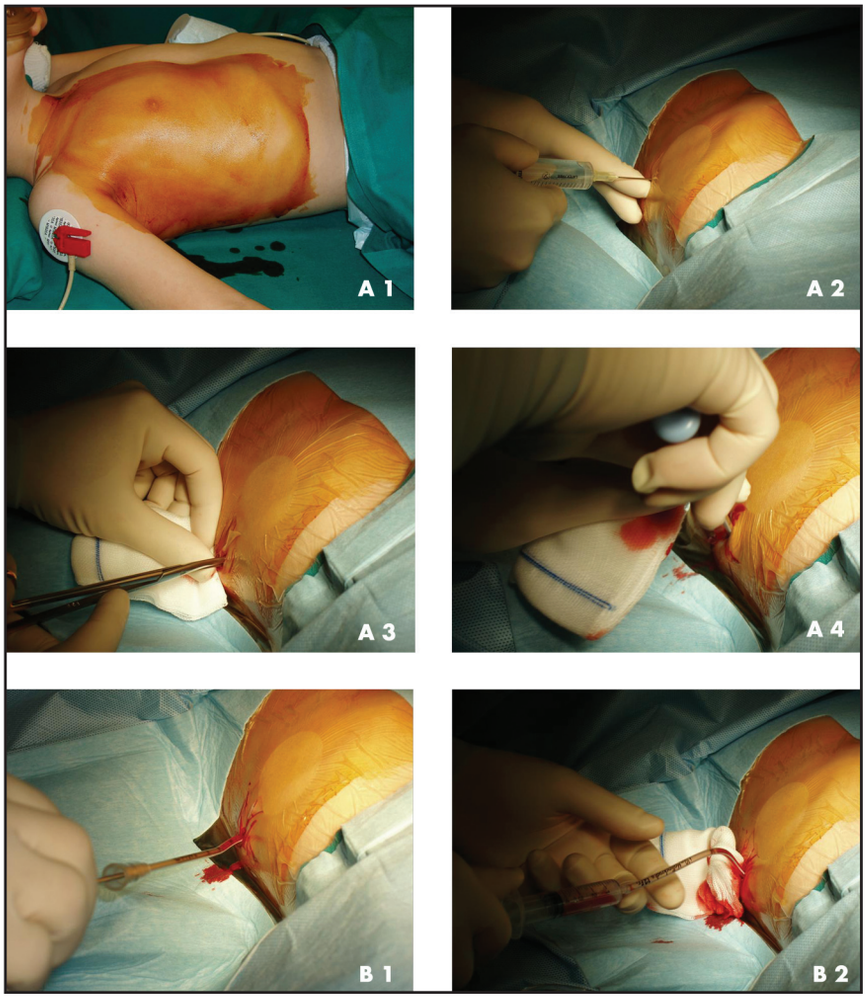


**Figura 4.** *Le diverse tappe del drenaggio toracico (vedi testo).*

un'incisione cutanea sulla linea ascellare anteriore a livello del V-VI spazio i.c. (*Figura 4*); con l'ausilio delle forbici si apre il cavo pleurico per via smussa, si esegue una breve esplorazione digitale sulla via creata e si introduce il tubo di drenaggio, che viene fissato alla parete con un punto di sutura cutaneo.

Nell'ultimo decennio è stata introdotta la videotoracoscopia (VATS), che permette l'aspirazione del materiale purulento, la fibrinolisi meccanica (digitale) e il corretto posizionamento del drenaggio toracico sotto visione diretta[9]. Il paziente è posto in decubito laterale e il torace deve essere disinfettato e delimitato come per una toracotomia. L'incisione iniziale, attraverso la quale il videotoracoscopio viene introdotto, viene effettuata sulla linea ascellare posteriore, nel VII-VIII spazio i.c. (*Figura 5*). Attraverso una piccola incisione (1 cm), arrestata la ventilazione dal lato dell'intervento, allontanato il polmone dalla parete toracica, si penetra la pleura parietale e, con il dito indice, si scolla ogni aderenza. Viene poi introdotto un trocar, attraverso il quale passa l'ottica (*Figure 6 e 7*). La posizione di incisioni aggiuntive è guidata dalla diretta visualizzazione dall'interno del torace.

Molto recentemente uno studio americano, randomizzato e prospettico, ha dimostrato la superiorità della VATS, rispetto al drenaggio toracostomico convenzionale, nell'evacuazione di versamenti parapneumonici estesi, in termini di durata del ricovero, giornate di permanenza del drenaggio toracico, uso di antidolorifici, numero di procedure radiologiche e interventistiche sul bambino[10].

Una terapia chirurgica maggiore per via toracotomica si può rendere neces-

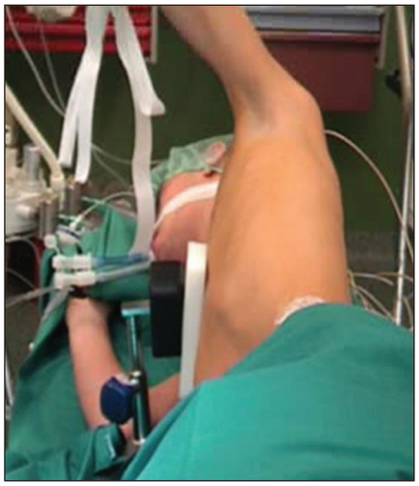

**Figura 5.** *Corretto posizionamento del paziente per la videotoracoscopia.*

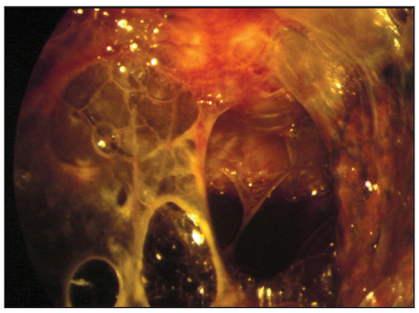

**Figura 6.** *Concamerazioni pleuriche (secondo stadio), visibili in videotoracoscopia.*

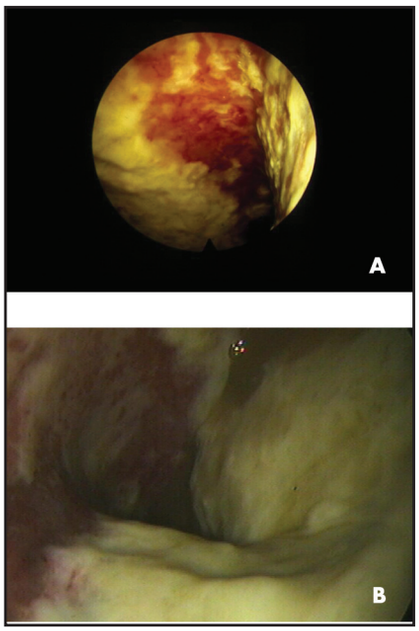


**Figura 7.** *Visualizzazione della cotenna pleurica attraverso trocar (terzo stadio).*

saria nel III stadio, quando bisogna eseguire una decorticazione per liberare il polmone imprigionato dalla cotenna. Il ricorso a questo intervento può essere lungamente rimandato; è eccezionale in pediatria, e va considerato come un insuccesso clinico.

## GLI ENZIMI FIBRINOLITICI

La somministrazione di enzimi fibrinolitici attraverso il tubo di drenaggio ha un suo evidente razionale nella prevenzione e nella lisi enzimatica delle concamerazioni che possono impedire un drenaggio soddisfacente e che provocano reliquati di aderenze pleuriche che tardano poi a risolversi.

Le prime esperienze con gli enzimi fibrinolitici risalgono al 1949[11], ma gli studi clinici randomizzati (RTC) che dimostrano la loro efficacia nell'adulto[12-14] e nel bambino[15,16] sono ancora piuttosto scarsi.

Esistono peraltro 10 serie pediatriche, per un totale di 257 bambini trattati con enzimi fibrinolitici, che indicano un aumento della quantità del liquido drenato dopo l'aggiunta del farmaco e un elevato tasso di guarigione senza ricorso alla chirurgia (93,4%)[17-26]. Dobbiamo dire però che, in un lavoro molto recente ed esteso, la somministrazione intrapleurica di streptokinasi (SK) in 454 empiemi complicati dell'adulto non ha dimostrato un vantaggio significativo rispetto alla somministrazione di placebo[27]. In contrasto, uno studio controllato monocentrico, con tubi di drenaggio più larghi, su 53 empiemi non complicati ha dimostrato un elevato tasso di successo clinico a 7 giorni (82% vs 45%) e un basso ricorso successivo alla chirurgia (9% vs 45%)[28]. Nell'insieme, le evidenze positive sono più numerose di quelle negative, e questo vale specialmente nell'empiema del bambino, la cui evoluzione è per sua natura più benigna; le recenti linee guida della BTS per il bambino (2005) ne raccomandano l'uso[2].

### Scelta dell'agente fibrinolitico

I farmaci oggi disponibili da noi sono la SK, di origine batterica, l'urokinasi (UK) di derivazione umana, e l'attivato-

### Caso 1 - UNA BOLLA IN PIÙ

F. è un bambino di 2 anni. Una settimana prima del ricovero presentava febbre, rinite e tosse, e due giorni prima iniziava una terapia antibiotica con amoxicillina a 50 mg/kg/die. Giungeva in Pronto Soccorso per il persistere della febbre, a causa dello scadimento delle condizioni generali e della comparsa di inappetenza, disidratazione, dispnea e dolore addominale. L'anamnesi patologica remota segnalava che F. era stato vaccinato per lo Streptococcus pneumoniae e per l'Haemophilus influenzae. All'esame obiettivo il bambino si presentava abbattuto e irritabile, con un grado di disidratazione pari al 5%, febbrile, polipnoico (FR 60 atti/min) e dispnoico (rientramenti al giugulo e diaframmatici). All'ascoltazione del torace veniva rilevata riduzione del MV e ipofonesi ai campi medio-basali di destra. L'obiettività addominale era nella norma. Gli esami ematici evidenziavano marcato aumento degli indici di flogosi: PCR 283 mg/l, GB 20.440/mm$^3$ (N 75%). La radiografia del torace (*Figura 8*) mostrava la presenza di addensamento parenchimale medio-basale destro con segni di versamento pleurico. F. veniva trattenuto a ricovero e trattato con cefriaxone (100

Figura 8

Figura 9

Figura 10

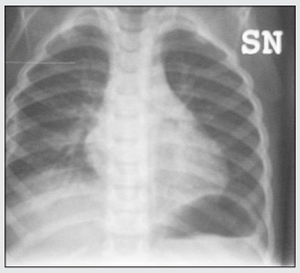


Figura 11

mg/kg/die ev). Dopo 3 giorni di terapia, visto il mancato miglioramento clinico, F. eseguiva ecografia toracica che dimostrava la presenza di un versamento pleurico non significativo, e pertanto si decideva di non posizionare drenaggio pleurico. Per il persistere della febbre e degli aumentati indici di flogosi in quinta giornata si decideva di sostituire la terapia in atto con claritromicina (5 mg/kg/die ev + amoxicillina-acido clavulanico, 100 mg/kg/die ev), ottenendo infine una buona risposta clinica. La radiografia eseguita in sesta giornata (*Figura 9*) mostrava la parziale risoluzione dell'addensamento parenchimale e del versamento, ma la comparsa di una zona di trasparenza polmonare relativa ben delimitata, a destra, interpretabile come pneumatocele. Il bambino veniva dimesso e veniva prescritta terapia con claritromicina (15 mg/kg/die in due dosi) associata ad amoxicillina+acido clavulanico (100 mg/kg/die in 3 dosi); si consigliava inoltre fisioterapia respiratoria attiva per ottenere potenziamento del diaframma, uso dei muscoli accessori, drenaggio posturale. Nei controlli effettuati a distanza di una e due settimane F. si manteneva apiretico e in buone condizioni generali; obiettivamente persistevano riduzione del murmure vescicolare e ipofonesi alla base destra. La radiografia (*Figura 10*) a 3 settimane dalla dimissione confermava la presenza di pneumatocele e quella dopo un mese e mezzo (*Figura 11*), durante il quale aveva proseguito il programma di fisioterapia respiratoria, ne dimostrava la completa scomparsa; l'esame obiettivo era completamente negativo.

089-102 Focus ultimo 2-03-2007 10:45 Pagina 94



## Caso 2 - UNA SPALLA PIÙ BASSA

S. è un bambino di 11 anni, che si presentava in Pronto Soccorso per rialzo termico da 2 giorni, associato a rinite, tosse catarrale presente da circa una settimana e alcuni episodi di vomito preceduti da dolore addominale al fianco destro. All'esame obiettivo si presentava in discrete condizioni generali, febbre 38,7 °C; l'obiettività cardio-respiratoria e addominale erano nella norma. In considerazione del dolore al fianco veniva eseguito un esame urine che risultava negativo; inizialmente veniva quindi fatta diagnosi di gastroenterite e inviato a domicilio. Nei giorni successivi, a causa della persistenza della sintomatologia e dello scadimento delle condizioni generali, S. veniva rivalutato dal curante che riscontrava una riduzione del murmure vescicolare alla base destra. Alla radiografia del torace (*Figura 12*) si evidenziava la presenza di esteso addensamento polmonare lobare a destra. Gli esami di laboratorio indicavano GB 9690/mm$^3$, N% 90, L% 8,2, VES 125 mm/h, PCR 426 mg/l. Veniva trattenuto a ricovero e avviata terapia antibiotica ev con cef-

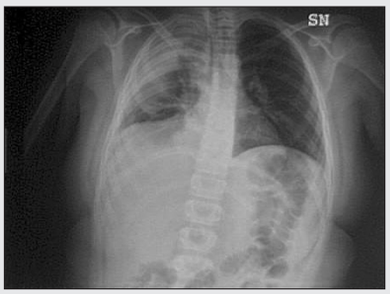


**Figura 12**

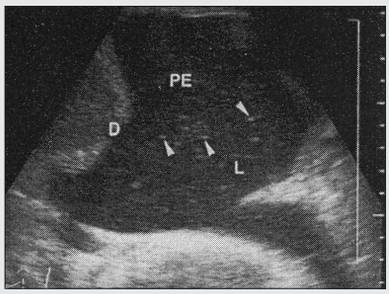


**Figura 13**

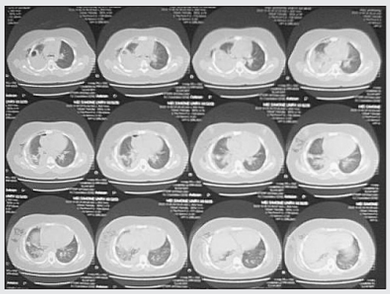

**Figura 14**

triaxone (100 mg/kg/die). A causa del peggioramento dei sintomi e del quadro clinico in seconda giornata si eseguiva un'ecografia polmonare (*Figura 13*) che dimostrava la presenza di esteso versamento corpuscolato in sede polmonare basale destra; si decideva di posizionare un drenaggio pleurico e di avviare terapia fibrinolitica con urochinasi intrapleurica, ottenendo un netto miglioramento della sintomatologia. Il liquido pleurico risultava purulento, con pH 8 e peso specifico 1027. Al microscopio era visibile tappeto di globuli bianchi; la coltura del liquido era negativa per batteri e miceti; le emocolture risultavano negative. Si aggiungevano alla terapia antibiotica cloxacillina e rifampicina. Durante la notte S. cominciava a presentare dolore all'emitorace destro con ripresa di febbricola. In quinta giornata una radiografia di controllo evidenziava un miglioramento delle condizioni di trasparenza a destra ma restante quadro radiografico invariato; gli esami ematochimici segnalavano la persistenza di elevati indici di flogosi (GB 24.800/mm$^3$, N% 76, L% 13). Visti il mancato miglioramento clinico, il dolore persistente e gli indici di flogosi costantemente elevati, si eseguiva una TC (*Figura 14*) e si decideva di effettuare VATS e intervento di lisi aderenziale, parziale decorticazione del lobo polmonare superiore destro e drenaggio del cavo pleurico. Nei giorni successivi all'intervento gli esami di laboratorio evidenziavano una progressiva diminuzione degli indici di flogosi; l'ascoltazione era invariata, mentre si evidenziava un abbassamento della spalla destra; anche le radiografie mostravano un progressivo miglioramento delle condizioni di trasparenza. Persisteva però l'innalzamento dell'emidiaframma di destra e pertanto si eseguiva radioscopia, che ne evidenziava l'immobilità; si effettuava anche l'elettromiografia (*Figura 15*) che rilevava segni indicativi di parziale blocco di conduzione delle fibre del nervo frenico di destra. Si eseguiva la fisioterapia respiratoria, basata su esercizi di espansione toracica, rafforzamento della motilità diaframmatica, TEF (tecnica dell'espirazione forzata), controllo della postura delle spalle e incentivazione respiratoria con triflux. Due mesi dopo, in benessere clinico e con esame obiettivo normale, la radioscopia di controllo mostrava la normalizzazione della motilità diaframmatica dx e la motilità simmetrica rispetto al controlaterale. All'anamnesi S. riferiva di riuscire a effettuare attività fisica normale; inoltre aveva ripreso a fare sport. All'esame obiettivo le spalle erano della stessa altezza, il torace era simmetrico, con ascoltazione normale.

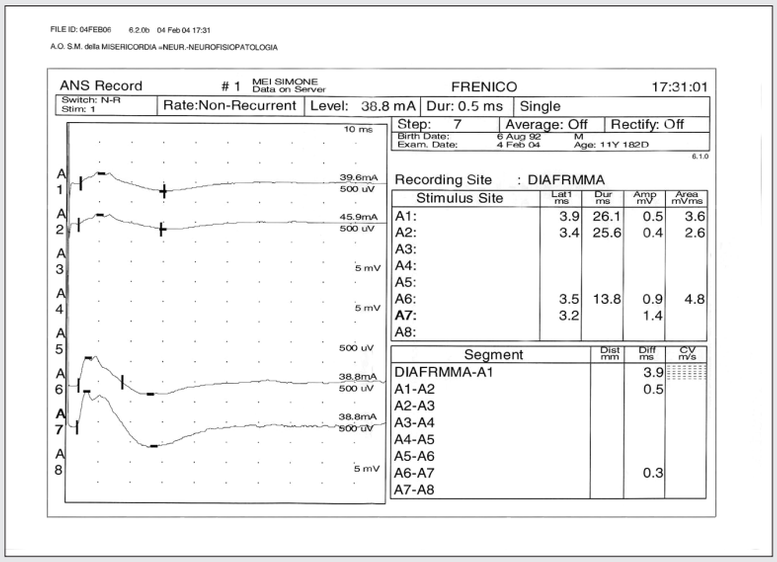


**Figura 15**

re tissutale del plasminogeno, atlepasi (tPA). Tutti e tre conducono alla formazione di plasmina, che degrada il fibrinogeno e la fibrina. Rispetto al drenaggio senza fibrinolisi, quest'ultima risulta più efficace, sia sui tempi di degenza sia sulla mortalità.

Sempre nell'adulto, il risultato clinico degli agenti fibrinolitici sembra però inferiore rispetto a quello della VATS (tassi di risposta clinica completa 68% vs 100%); sia la fibrinolisi che la VATS sono tanto più efficaci quanto più precoci.

Mancano evidenze sul fatto che un agente fibrinolitico sia migliore di un altro. Nell'adulto[12,30], e in un singolo RCT pediatrico[15], UK e SK non hanno dimostrato differenze di efficacia. Il maggior rischio di reazioni allergiche con SK farebbe preferire la UK, che è consigliata nelle linee guida della BTS[2].

La mancata disponibilità della UK negli Stati Uniti (interrotta dalla FDA per preoccupazioni circa la sua sicurezza e il suo processo di manifatturizzazione) ha determinato un vivace interesse recente per la tPA. Un recente studio retrospettivo su 30 bambini trattati con tPA ha dimostrato un significativo vantaggio per il suo uso precoce (< 24 h dalla diagnosi) rispetto a un suo uso più tardivo[29].

### Posologia degli agenti fibrinolitici

Le linee guida BTS[2], facendo riferimento ai dosaggi proposti nell'RCT pediatrico di Thomson e coll.[15], suggeriscono che l'UK venga somministrata 2 volte al giorno per 3 giorni, con tempo di permanenza in cavo pleurico di 4 ore, alla dose di 40.000 U diluite in 40 ml di soluzione fisiologica in bambini di età superiore all'anno e di 10.000 U in 10 ml di soluzione fisiologica in bambini di età inferiore all'anno di vita. Qualora la risposta fosse solo parziale, la somministrazione di UK potrebbe essere continuata ancora per qualche giorno. In un altro studio pediatrico[24], dove la risposta ai fibrinolitici testati è stata ottimale, il dosaggio di UK è stato pari a 3100 unità/kg/die (diluito in fisiologica alla concentrazione di 1000 U/ml) in somministrazione monogiornaliera, con tempo di permanenza in cavità di un'ora. Le dosi indicate per tPA sono di 0,1 mg/kg/die (dose massima 6 mg), anche qui in monosomministrazione giornaliera, per un'ora.

### Effetti collaterali degli agenti fibrinolitici

La SK, proteina di derivazione batterica, instillata a livello intrapleurico determina una risposta anticorpale simile a quella che si riscontra dopo che il farmaco viene somministrato per via parenterale[31]. È opportuno ricordare che gli anticorpi anti-streptochinasi prodotti in corso di drenaggio potrebbero inibire l'efficacia della SK somministrata per infarto del miocardio o trombosi venosa profonda in età adulta e, in caso di futura necessità di terapia trombolitica, si renderebbe necessario scegliere un agente fibrinolitico diverso[27].

Tuttavia, Maskell e coll.[27] non hanno riscontrato un numero significativamente differente di eventi avversi gravi da SK rispetto al placebo (7% vs 3%, rispettivamente, p=0,08). Inoltre, se in alcuni casi gli effetti collaterali della SK sono risultati essere diatesi emorragica (pleurica e sistemica), dolore toracico, febbre, rash e altri tipi di risposta immunologica[27], in altri lavori non vengono riportate reazioni allergiche o complicanze emorragiche[25,26,28].

L'UK, proteina non antigenica di derivazione umana, è sempre stata utilizzata in alternativa alla SK, vista la rarità con cui eventuali reazioni immediate da ipersensibilità si manifestano nel paziente adulto[32]. In età pediatrica i casi di emorragia intrapleurica dopo instillazione di UK sono rari[33,34], così come sono generalmente lievi gli effetti collaterali descritti nelle casistiche disponibili, quali ad esempio dolore toracico al momento dell'iniezione intrapleurica, febbre e vomito[12,17,18,20,21].

## LA NOSTRA ESPERIENZA

L'esperienza degli Autori consta di 24 pazienti con versamento parapneumonico presente all'atto del ricovero, ricoverati tra il 2000 e il 2005, rivalutati retrospettivamente. Prima del ricovero la temperatura febbrile risultava di varia durata, in media di 5 giorni; 17 pazienti erano già in terapia antibiotica per os. In 8 pazienti il versamento non era corpuscolato e quantitativamente modesto, e non è stato drenato. Tutti hanno risposto bene alla terapia antibiotica (ceftriaxone o ampicillina per via venosa), con sfebbramento completo in 3,5 giorni di media e dimissione in 6,8 giorni di media. Negli altri 16 pazienti si è posizionato un drenaggio per: a) mancata risposta alla terapia antibiotica; b) dispnea; c) entità, tipo e stadio dell'empiema. In tutti questi è stata effettuata terapia fibrinolitica intrapleurica con UK. Quattro dei 24 pazienti hanno sviluppato un pneumatocele (dei quali 3 erano stati drenati), risoltosi spontaneamente in tutti.

Tutti, anche i pazienti più gravi, sono guariti, con un tempo di sfebbramento completo in 6,6 giorni di media, e sono stati dimessi dopo una degenza media di 11,4 giorni. In un caso è stata necessaria la VATS con parziale decorticazio-

### MESSAGGI CHIAVE

- ❑ L'empiema va sospettato sempre alla mancata risposta dopo 24-48 ore di corretta terapia antibiotica di una broncopolmonite estesa o di una polmonite.
- ❑ La semeiotica classica rivela sempre ottusità o (in caso di pneumotorace concomitante) timpanismo, riduzione o assenza del murmure e del fremito vocale tattile. In genere sono presenti dolore toracico, stato tossico, spesso polipnea. La radiologia e l'ecografia del torace rappresentano gli esami di conferma.
- ❑ L'esame ecografico è un'indagine semplice, veloce, ed è in grado sia di identificare il tipo di versamento pleurico sia di stimarne l'entità. La toracentesi, con esame microscopico e colturale del liquido pleurico, è utilizzata per lo studio eziopatogenetico. Nel bambino non viene eseguita routinariamente, al contrario dell'adulto, ma in corso di drenaggio pleurico.
- ❑ Una volta deciso il drenaggio, ed evacuato il pus, l'introduzione in cavità di enzimi fibrinolitici o la videotoracoscopia rappresentano degli accorgimenti che tendenzialmente migliorano il drenaggio, riducono i tempi di sfebbramento e di ricovero e prevengono la necessità (rara) di intervento chirurgico di decorticazione. I due tipi di intervento in fase precoce si equivalgono; in fase tardiva è preferibile il secondo.
- ❑ Il cosiddetto "triangolo sicuro" è l'area di posizionamento del drenaggio entro cui si minimizzano i principali rischi legati alla procedura.
- ❑ Il tipo di agente fibrinolitico più usato è l'urochinasi, con un dosaggio pari a 3100 U/kg/die in monosomministrazione per qualche giorno.

ne. In un altro persisteva una scoliosi a distanza di 6 mesi.

In sostanza si conferma: a) l'utilità/necessità dell'ecografia; b) l'efficacia e la tollerabilità del drenaggio e del trattamento con UK, senza effetti collaterali; c) l'evoluzione sostanzialmente benigna e rapida dell'empiema nel bambino trattato correttamente (*vedi Casi 1 e 2*).

**Indirizzo per corrispondenza:**
Mario Canciani
e-mail: *mario.kanzian@med.uniud.it*

**Bibliografia**

1. Watkins E Jr, Fielder CR. Management of nontuberculous empyema. Surg Clin North Am 1961;41:681-93.
2. Balfour Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax 2005; 60(suppl 1):i1-i21.
3. Canciani M, Pettarin R, Guglia E, Crevatin E, Dal Molin G, Busetti M. Acute Respiratory Infections in a Children's Hospital. Eur Respir J 1995;8,S19,45s.
4. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Bradley JS. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(6):445-55.
5. Busetti M, Longo B, Campello C. Low rates of antimicrobial resistance in respiratory pathogens from a pediatric population in north-eastern Italy. Pediatr Med Chir 2003;25(2):131-4.
6. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. Pediatrics 2004;113:1735-40.
7. Pinotti KF, Ribeiro SM, Cataneo AJ. Thorax ultrasound in the management of pediatric pneumonias complicated with empyema. Pediatr Surg Int 2006;22(10): 775-8.
8. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lai SH, Lin TY. Echo-guided management of complicated parapneumonic effusion in children. Pediatr Pulmonol 2006;41(12):1226-32.
9. Wurnig PN, Wittmer V, Pridun NS, Hollaus PH. Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. Ann Thorac Surg 2006;81(1):309-13.
10. Kurt BA, Winterhalter KM, Connors RH, Betz BW, Winters JW. Therapy of parapneumonic effusions in children: video-assisted thoracoscopic surgery versus conventional thoracostomy drainage. Pediatrics 2006;118:547-53.
11. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. J Clin Invest 1949; 28:173-90.
12. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:291-95.
13. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. Thorax 1997;52:416-21.
14. Chin NK, Lim TK. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. Chest 1997;111:275-9.
15. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, et al. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. Thorax 2002;57:343-7.
16. Singh M, Mathew JL, Chandra S, Katariya S, Kumar L. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in empyema thoracis in children. Acta Paediatr 2004;93:1443-5.
17. Rosen H, Nadkarni V, Theroux M, et al. Intrapleural streptokinase as adjunctive treatment for persistent empyema in pediatric patients. Chest 1993;103:1190-3.
18. Stringel G, Hartman AR. Intrapleural instillation of urokinase in the treatment of loculated pleural effusion in children. J Pediatr Surg 1994;29:1539-40.
19. Kornecki S, Sivan Y. Treatment of loculated pleural effusion with intrapleural urokinase in children. J Pediatr Surg 1997; 32:1473-5.
20. Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, Stringel G. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. Chest 1997;112:1579-83.
21. De Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, et al. Treatment of complicated pleural effusion with intracavitary urokinase in children. Pediatr Pulmonol 2000;29:438-42.
22. Kilic N, Celebi S, Gurpinar A, et al. Management of thoracic empyema in children. Pediatr Surg Int 2002;18:21-3.
23. Barbato A, Panizzolo C, Monciotti C, et al. Use of urokinase in childhood pleural empyema. Pediatr Pulmonol 2003;35:50-5.
24. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. Radiology 2003;228: 370-8.
25. Yao CT, Wu JM, Liu CC, et al. Treatment of complicated parapneumonic pleural effusion with intrapleural streptokinase in children. Chest 2004;125:566-71.
26. Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. Pediatr Pulmonol 2005;39:127-34.
27. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005;352:865-74.
28. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:49-53.
29. Weinstein M, Restrepo R, Chait PG, et al. Effectiveness and safety of tissue plasminogen activator in the management of complicated parapneumonic effusions. Pediatrics 2004;113:e182-e185.
30. Bilaceroglu S, Colerici U, Cokan A. Management of complicated parapneumonic pleural effusions with image-guided drainage and intrapleural urokinase or streptokinase: a controlled randomized trial (abstract). Eur Respir J 1997;10:325S.
31. Laisaar T, Pullerits T. Effect of intrapleural streptokinase administration on antistreptokinase antibody level in patients with loculated pleural effusions. Chest 2003;123:432-5.
32. Alfageme I, Vazquez R. Ventricular fibrillation after intrapleural urokinase. Intensive Care Med 1997;23:352.
33. Balci AE, Eren S, Ulku R, et al. Management of multiloculated empyema thoracis in children: thoracotomy versus fibrinolytic treatment. Eur J Cardiothor Surg 2002;22: 595-8.
34. Blom D, van Aaldren WM, Alders JM, Hoekstra MO. Life-threatening hemothorax in a child following intrapleural administration of urokinase. Pediatr Pulmonol 2000;30:493.

**Parole rubate**

*Capisco che la morte dell'Autorità possa piacere ai rappresentanti della cosiddetta generazione del Sessantotto, la quale ha cercato di divorare i padri, a qualsiasi tipo e genere appartenessero…: il senso di una libertà e leggerezza quasi assolute, senza più padri, leggi, prescrizioni, precetti, divieti, come in una specie di paradiso terrestre prima del peccato originale. Ma l'euforia non dura mai a lungo. Chi divora i padri finisce per generare dei padri molto più mostruosi, che pretendono obbedienza fino alla morte.*

*Chi possiede veramente autorità obbedisce a una ascesi rigorosa. Se vuol comandare, deve in primo luogo comandare a se stesso; non insegue il proprio io, non lo esalta, non lo riflette nello specchio, non lo impone agli altri; e in primo luogo non desidera alti stipendi.*

*Pietro Citati*
*Da: la Repubblica, 30 gennaio 2007*

# È utile l'urokinasi intrapleurica nel trattamento dell'empiema?

## Una risposta da una esperienza concreta

LETIZIA BOGDANOVITS, EGIDIO BARBI, FEDERICO MARCHETTI, NAGUA GIURICI, LUCA RONFANI, ALESSANDRO VENTURA

*Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

**IS INTRAPLEURAL UROKINASE EFFECTIVE IN THE TREATMENT OF EMPYEMA?**
*(Medico e Bambino 2007;26:97-102)*

**Key words**
*Pleuric empyema, Urokinase*

**Summary**
*The use of intrapleural fibrynolisis in the treatment of empyema shortens hospital stay and is recommended by international guidelines in children with a B grade of evidence. Even though only few randomized studies have addressed this issue in limited series of patients with conflicting results. One trial for urokinase showed a positive result while another trial with streptokinase did not show a significant reduction in length of hospital stay. We retrospectively rewied a 30 year experience in a third level university hospital comparing length of treatment in a group of children treated with simple drainage and a group treated with urokinase. Even if such a retrospective analysis is limited by possible biases which are highlighted and discussed a significant reduction in length of hospital stay was found without side effects.*

L'empiema pleurico, definito come una raccolta di liquido purulento nello spazio pleurico, è una possibile complicanza delle polmoniti e può accompagnarsi, più raramente, anche ad altre patologie respiratorie. In un bambino sano i versamenti pleurici, sia purulenti che sierosi, sono solitamente secondari a polmoniti batteriche acute e, in minor misura, a infezioni croniche come la tubercolosi polmonare, le bronchiectasie e gli ascessi. Vi sono poi alcune condizioni predisponenti, quali le immunodeficienze, l'aspirazione di corpi estranei, gli interventi chirurgici e i traumi.

Nei bambini l'empiema è una causa significativa di morbilità, con significative conseguenze in termini di giorni di ospedalizzazione, indagini diagnostiche, invasività dei trattamenti, costi economici e sociali. In ogni modo in età pediatrica esso non è una causa importante di mortalità. In effetti, è raro per un bambino avere una patologia polmonare sottostante, ed è per questo che il suo esito è in genere molto buono. In età più avanzate, invece, si possono associare comorbilità importanti (neoplasie, infezioni nosocomiali, deficit del sistema immunitario) che fanno salire il tasso di mortalità dell'empiema nell'adulto fino a un eclatante 20%[1].

Attualmente si stima che l'incidenza delle infezioni pleuriche sia di 3,3 casi per 100.000 bambini[2]. Molti studi hanno evidenziato negli ultimi anni un incremento della frequenza con cui si manifestano, sebbene fortunatamente restino ancora relativamente poco frequenti[3-5].

Le possibilità terapeutiche in gioco sono varie e dipendono soprattutto dallo stadio in cui si trova il versamento. Da una parte c'è il trattamento medico conservativo con antibiotici per via infusionale e drenaggio, semplice o con l'introduzione di agenti fibrinolitici nel cavo pleurico; dall'altra un approccio chirurgico più invasivo con la VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*), la minitoracotomia o la decorticazione a cielo aperto. Il razionale della VATS sta in un trattamento relativamente poco invasivo, accesso in toracoscopia con 3 piccole cicatrici, con sbrigliamento video-toraco-assistito della fibrina e pulizia della cavità pleurica con drenaggio del pus in visione diretta. Non è ancora chiaro se il trattamento chirurgico debba essere riservato ai soli casi in cui l'iniziale terapia con drenaggio e fibrinolitici non abbia avuto esiti positivi o se sia più utile un intervento chirurgico (VATS) precoce. Alcune casistiche dimostrano sicurezza ed efficacia della VATS precoce con riduzione dei tempi di ricovero e del dolore[6,7]. È stato recentemente pubblicato un RCT di confronto tra VATS e drenaggio con urokinasi nel bambino che non ha mostrato una superiorità della VATS precoce rispetto al drenaggio con fibrinolisi in termini di durata del ricovero e outcome radiologico a 6 mesi, con maggiori costi per la VATS[8].

Di fatto, in pediatria, il trattamento dell'empiema pleurico è ancora oggi dibattuto. Mancano soprattutto degli studi clinici randomizzati controllati (RCT) per la oggettiva difficoltà di raccogliere casistiche sufficientemente ampie, vista la scarsa incidenza della patologia in questione. I dati inoltre non possono essere estrapolati dagli studi effettuati sugli adulti perché le differenze sono notevoli.

Per anni il criterio usato per la scelta della terapia nei vari centri si basava sulla personale esperienza dei pediatri e sulle risorse a loro disposizione. Nel novembre 2005 la *British Thoracic Society* ha pubblicato le sue linee guida per il trattamento delle infezioni pleuriche nei bambini, con il chiaro scopo di riassumere le prove fino ad allora raccolte a favore dei vari approcci e standardizzare le terapie, per ridurre al fine le morbilità dei pazienti pediatrici[9]. Diverse questioni rimangono ancora aperte. Tra queste la somministrazione intrapleurica degli agenti fibrinolitici, in particolare la somministrazione dell'urokinasi (UK). Il razionale dell'uso dell'UK sta nella lisi della fibrina dell'essudato negli empiemi loculati, con liberazione dei pori linfatici e migliore drenaggio dal tubo. Questo può contribuire a una efficace filtrazione e riassorbimento dell'essudato pleurico con ripristino delle normali dinamiche di circolazione dei fluidi intrapleurici.

La storia della fibrinolisi intrapleurica inizia nel 1949, quando Tillett e Sherry ne studiarono l'effetto in diversi tipi di

essudati pleurici[10]. Ma i primi preparati, una mistura di streptokinasi (SK) e streptodornasi, essendo impuri, provocavano molte reazioni avverse. Nel 1977 Bergh e coll. riuscirono a dimostrare l'efficacia della nuova SK ormai purificata[11]. Dieci anni più tardi veniva introdotta l'UK, sostanza di origine umana e perciò molto meno antigenica e di conseguenza più sicura.

L'efficacia della fibrinolisi intrapleurica nell'adulto resta controversa: è stata dimostrata in alcuni studi RCT[12,13] e negata da altri[14]. In pediatria vi sono diverse sorveglianze non controllate e pochi RCT, che dimostrano l'efficacia della fibrinolisi nell'empiema in termini di riduzione dei giorni di ricovero e di costi, con un buon profilo di sicurezza.

Fino a tempi recenti l'approccio nel nostro reparto è stato relativamente poco omogeneo: se è vero da un lato che negli ultimi anni sempre più bambini sono stati trattati con UK intrapleurica, è altrettanto vero che questo approccio non è stato completamente standardizzato, tanto che fino al 2003 vi sono stati singoli empiemi non trattati con UK.

Lo scopo dello studio è proprio quello di misurare l'efficacia della terapia fibrinolitica intrapleurica effettuata con l'UK nel trattamento dell'empiema, mettendola a confronto con il trattamento fondato sul semplice drenaggio toracico, in base ai dati raccolti negli ultimi trent'anni all'Ospedale Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati valutati retrospettivamente tutti i casi di polmoniti codificate come complicate e/o con versamento pleurico, ricoverate tra il 1977 e il 2005 presso la Clinica Pediatrica dell'Ospedale Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste. Le cartelle richieste all'archivio sono state 230 in totale, quelle che sono arrivate alla nostra osservazione 200. Sono stati considerati solo i pazienti in cui era stato inserito un drenaggio toracico, giustificato dall'evidenza di un versamento parapneumonico che dal punto di vista clinico e radiologico presentava le caratteristiche di una raccolta fibrinopurulenta. Abbiamo perciò escluso tutti i versamenti non purulenti, gli empiemi trattati con una semplice terapia antibiotica, quelli risoltisi con toracentesi singole o ripetute e i casi in cui era stata eseguita solo la toracoscopia.

Applicando questi criteri, venivano quindi escluse a priori tutte le altre cause di versamento pleurico: le neoplasie, i traumi, gli interventi chirurgici cardiotoracici, le immunodeficienze, le patologie reumatologiche, i disordini del tessuto connettivo, le condizioni infiammatorie addominali o mediastiniche, gli ascessi polmonari, le bronchiectasie, i versamenti tubercolari, la polmonite ab ingestis e le condizioni predisponenti come le cardiopatie congenite o le nefropatie.

Alla fine avevamo a disposizione 42 casi che sono stati divisi in due gruppi: il gruppo in cui era stato effettuato un drenaggio semplice e il gruppo in cui oltre al drenaggio è stata anche effettuata la somministrazione intrapleurica di UK a parità di approccio terapeutico antibiotico.

### Diagnosi

La diagnosi è stata posta in tutti i casi mediante diagnostica per immagini e analisi dell'essudato definito come purulento in base alla presenza delle seguenti caratteristiche: concentrazione di GB superiore a 20.000 mmc, una concentrazione di proteine maggiore di 3 g/dl e un valore di LDH superiore a 200 UI/dl. Se l'empiema è in fase organizzativa, la diagnosi viene fatta mediante TC.

### Drenaggio

Il protocollo di reparto prevede l'inserimento del drenaggio appena possibile a diagnosi formalizzata. Di fatto l'atteggiamento è quello di mettere il drenaggio in urgenza nell'ambito di alcune ore dalla formalizzazione diagnostica, compatibilmente con i tempi organizzativi di sala, anestesista, chirurgo.

### Urokinasi

Il protocollo prevede la fibrinolisi precoce con UK con somministrazione di 1000 U/ml in 50 ml di soluzione fisiologica, pari a 50.000 U di UK nei bambini sopra l'anno; il dosaggio sotto l'anno è di 10.000 U. Subito dopo la sua immissione, il tubo di drenaggio viene clampato per circa quattro ore, durante le quali viene cambiato spesso il decubito del paziente o gli viene chiesto di muoversi il più possibile, compatibilmente alle sue capacità e alle sue condizioni. Le somministrazioni vanno ripetute ogni 8-12 ore e continuano fino a quando la quantità di liquido che esce è maggiore di quella introdotta. Toracoscopia o minitoracotomia vengono di recente utilizzate in caso di insuccesso della terapia fibrinolitica.

### Follow-up

Sono stati registrati numero e tipo di indagini radiologiche cui i bambini sono stati sottoposti e l'eventuale decorticazione chirurgica per mancata risoluzione del quadro.

### Eziologia

Su tutti i soggetti erano stati effettuati gli accertamenti volti al riconoscimento dell'eziologia in causa. Per alcuni di essi era stato identificato un agente responsabile della pleuropolmonite, nonostante quasi tutti avessero già iniziato ad assumere la terapia antibiotica prima della raccolta del campione. Ne abbiamo preso nota, assieme alle indagini svolte in tal senso.

### Terapia

Abbiamo registrato le informazioni riguardanti la terapia: la durata del drenaggio e l'eventuale introduzione dell'UK, il numero delle infusioni e la loro dose. Non è stato però possibile risalire al volume del liquido drenato in totale, in quanto non riportato da tutte le cartelle cliniche, specialmente quelle meno recenti. Abbiamo annotato i giorni di febbre dopo il posizionamento del drenaggio, gli indici di flogosi alla dimissione e la durata totale del ricovero.

### Outcome principali

Outcome principale dello studio è stata la durata del ricovero, il principale parametro di efficacia scelto in letteratura negli studi sull'argomento, quello cioè con maggiore ricaduta pratica di beneficio per il paziente. Outcome secondari sono la durata del drenaggio, il numero di giorni di febbre dopo l'inizio del drenaggio, il numero di radiografie del torace eseguito, il numero di pazienti inviati a decorticazione.

### Elaborazione statistica

Le variabili categoriche vengono descritte come numeri assoluti e percen-

tuali. Le variabili continue (età alla diagnosi, durata della febbre, durata del ricovero, durata del drenaggio) vengono presentate come mediana e range. Per valutare eventuali differenze tra i due gruppi (UK verso non UK) nelle variabili continue è stato applicato un test non parametrico per dati indipendenti (test di Mann-Whitney), in quanto la bassa numerosità del campione faceva ipotizzare una distribuzione non normale dei dati. L'elaborazione statistica è stata realizzata con il software SPSS 11.

### Sicurezza del trattamento

I parametri di sicurezza del trattamento ricercati in cartella sono stati la comparsa di manifestazioni emorragiche locali o generali, la comparsa di reazioni da ipersensibilità, di dolore e peggioramento del quadro clinico dopo somministrazione di UK.

## RISULTATI

### Popolazione studiata

Tra il 1977 e il 2005 ci sono stati nel nostro centro 42 casi di empiema pleurico trattati con drenaggio. Di questi, 18 hanno ricevuto un trattamento con drenaggio semplice (tra il 1977 e il 2003, gruppo senza UK, di controllo), mentre in 24 casi (dal 1996 al 2005) è stata avviata una terapia che prevedeva l'uso di drenaggio con UK (*Figura 1*).

La composizione dei due gruppi è risultata essere omogenea per età e proporzione tra i due sessi. Nel gruppo con drenaggio semplice la mediana dell'età alla diagnosi era di 5,2 anni (range 10,7), mentre nel gruppo con UK era di 4,4 anni (range 11,4). Tale differenza non è statisticamente significatica (p=0,4). Il rapporto maschi/femmine era paritario in entrambi i gruppi (*Tabella I*).

La presentazione della patologia non mostrava alcuna stagionalità, anzi era distribuita durante tutto il corso dell'anno. C'è stato un significativo aumento del numero dei casi a partire dal 1996. Difatti, ai 15 casi osservati tra il 1977 e il 1993 si contrappongono i 27 casi seguiti tra il 1996 e il 2005. La mediana dei giorni di febbre prima del drenaggio era maggiore nel gruppo con drenaggio semplice rispetto al gruppo con urokinasi (7 vs 6 giorni). La differenza non risulta essere peraltro statisticamente significativa (p=0,5). Seppur ricercata in tutti i pazienti, l'eziologia era stata identificata in 16 casi (8 pazienti con UK e 8 pazienti senza UK).

Il follow-up era sovrapponibile tra i due gruppi (70,5 giorni nel gruppo con drenaggio semplice e 76,5 giorni nel gruppo con UK).

L'esame obiettivo di controllo e gli esami di laboratorio di controllo, per entrambi i gruppi, erano eseguiti a 12 giorni dalla dimissione, mentre l'unica differenza riguardava la radiografia di controllo, alla quale i pazienti trattati con drenaggio semplice venivano sottoposti a 20 giorni, mentre quelli con UK a 50 giorni dalla dimissione.

In alcuni casi è stato necessario riposizionare il drenaggio perché stava uscendo poco liquido o perché si era accidentalmente sfilato. Alcuni bambini hanno subito il contemporaneo inserimento di due drenaggi (due pazienti in ciascun gruppo). In totale i pazienti per cui è stato sufficiente un solo drenaggio sono stati 8 nel gruppo senza UK (44%) e 13 nel gruppo con UK (54%).

Il numero di somministrazioni di UK eseguito varia da 1 a 10, con una media-

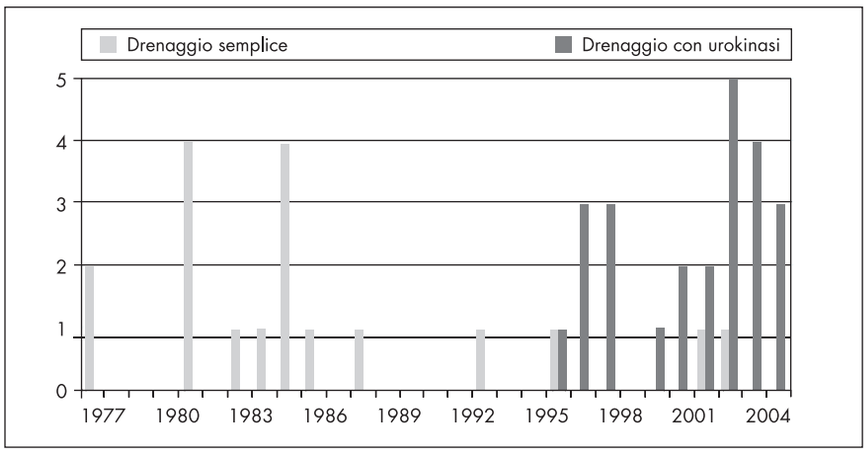


**Figura 1.** *Numero di pazienti e tipo di drenaggio per anno.*

**DATI CLINICI RILEVANTI DEI PAZIENTI NEI DUE GRUPPI CON E SENZA UROKINASI**

| Parametro (numero di casi) | Con urokinasi (N=24) | Senza urokinasi (N=18) |
|---|---|---|
| Età alla diagnosi (anni), mediana (range) | 4,4 (11,4) | 5,2 (10,7) |
| Rapporto M:F | 1:1 | 1:1 |
| Giorni di febbre prima del drenaggio, mediana (range) | 6 (21) | 7 (15) |
| Eziologia (16 casi) | *Pneumococcus* 6<br>*Staphylococcus epidermidis* 1<br>*Streptococcus pyogenes* 1 | *Pneumococcus* 4<br>*Streptococcus viridans* 1<br>*Staphylococcus aureus* 1<br>*Aspergillum* 1<br>*Mycoplasma* 1 |
| Indici di flogosi alla dimissione | | |
| PCR (mg/dl), mediana (range) | 1,2 (6) | 0,3 (6) |
| GB (mmc), mediana (range) | 8155 (16.880) | 7625 (15.000) |
| Follow-up | | |
| Esame obiettivo ed esami di laboratorio dalla dimissione | 12 gg | 12 gg |
| Rx di controllo dalla dimissione | 50 gg | 20 gg |
| Durata del follow-up | 76,5 gg | 70,5 gg |

*Tabella I*

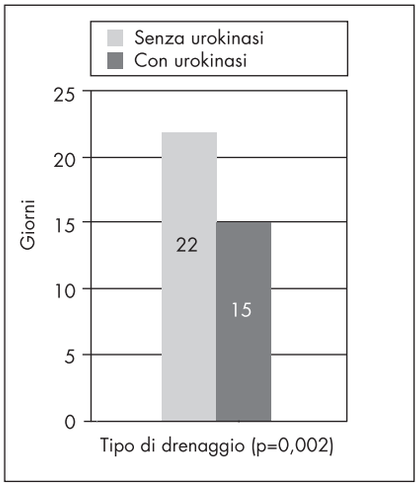


**Figura 2.** *Durata del ricovero (mediana).*

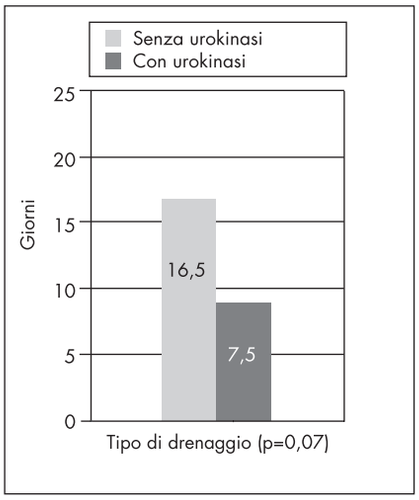


**Figura 3.** *Durata del drenaggio (mediana).*

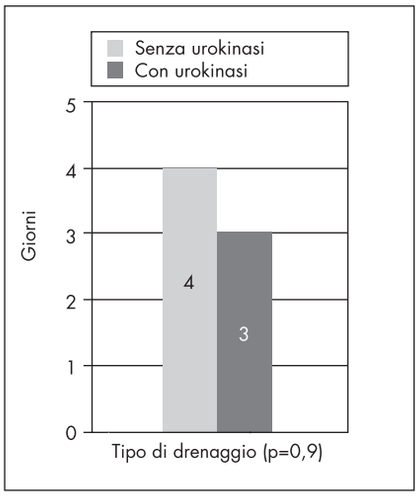


**Figura 4.** *Giorni di febbre dal drenaggio (mediana).*

na di 3,5 (range 9). Il protocollo prevede 2-3 infusioni/die per 3 giorni, e pertanto il numero di somministrazioni eseguite è risultato mediamente inferiore rispetto alle indicate.

La durata del ricovero era inferiore nel gruppo con UK con una mediana di 15 giorni (range 23) rispetto ai 22 giorni (range 40) nel gruppo con drenaggio semplice. La differenza è statisticamente significativa (p=0,002) (*Figura 2*).

Il periodo di mantenimento del drenaggio è risultato ridotto nel gruppo in cui veniva impiegata l'UK, con una mediana di 7,5 giorni (range 17) rispetto a 16,5 giorni (range 28) nel gruppo senza UK. In questo caso la differenza è al limite della significatività statistica (p=0,07) (*Figura 3*).

Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi nei giorni di durata della febbre dopo il drenaggio: mediana di 4 giorni (range 8) nel gruppo senza UK, e 3 giorni (range 13) nel gruppo UK (p=0,9) (*Figura 4*).

Il tempo medio intercorso tra il ricovero e il posizionamento del drenaggio è stato di 1 giorno nel gruppo UK e di 3 giorni nel gruppo senza UK.

Durante il ricovero i bambini venivano sottoposti a radiografie seriate per sorvegliare la progressione della pleuropolmonite. Nel gruppo senza UK la mediana del numero di radiografie realizzate era di 7 (range 6) verso una mediana di 5,5 (range 10) nel gruppo con UK (p=0,1).

Un solo paziente del gruppo senza UK ha eseguito, dopo 7 giorni di drenaggio, intervento chirurgico di decorticazione.

In nessuno dei pazienti trattati con UK si sono riscontrati gli effetti collaterali ricercati (manifestazioni emorragiche, ipersensibilità, peggioramento rilevante della sintomatologia locale); non sono stati rilevati dalle cartelle eventi di altra natura non esplicitamente ricercati tra i criteri di sicurezza definiti a priori.

## DISCUSSIONE

La nostra casistica ha registrato un significativo incremento dei casi di empiema pleurico a partire dal 1996. Tale dato è in accordo con i più recenti studi che confermano l'aumentata incidenza dell'empiema negli anni '90 (3-5). La causa di questo incremento è potenzialmente ascrivibile all'aumento dell'incidenza di polmoniti da pneumococco[15], o a un possibile aumento delle resistenze da parte dello stesso pneumococco. Negli Stati Uniti tale dato è stato ampiamente dimostrato[16] e pare che anche in Italia il problema delle resistenze sia in ascesa[17]. Il possibile ruolo che in questo senso potrebbe giocare il vaccino antipneumococcico resta da definire. Di fatto l'introduzione del vaccino antipneumococcico avrebbe dovuto far diminuire l'incidenza degli empiemi, come riportato in una sorveglianza[18], ma lavori recenti dimostrano invece un aumento dell'incidenza degli stessi, causati da ceppi non coperti dalla vaccinazione eptavalente[19-21].

Il dato significativo del nostro lavoro riguarda la misura di outcome principale, cioè la durata del ricovero, che risulta essere di 22 giorni nel gruppo con drenaggio semplice e di 15 giorni in quello con UK (*Figura 2*). Bisogna ricordare che si tratta di un lavoro retrospettivo, e pertanto le conclusioni richiedono necessaria prudenza. La forza di questo dato è quindi parzialmente attenuata da possibili bias.

Il primo è rappresentato dal fatto che nel gruppo con UK si osserva una maggiore tempestività nel posizionamento del drenaggio rispetto a quanto avveniva in passato. Questo elemento rappresenta un possibile fattore confondente che potrebbe aver influito sul risultato del nostro studio e rafforza comunque il principio della fondamentale importanza della tempestività del drenaggio. Non abbiamo spiegazioni univoche per questa differenza di atteggiamento. È possibile rispetto ai primi anni della casistica che vi sia una maggiore confidenza con la diagnostica per immagini in termini di ecografia e TC, ma questo dato non è documentabile con certezza dai dati a nostra disposizione. Allo stesso modo non è escludibile, è anzi probabile, un diverso atteggiamento culturale con maggiore aggressività e tempestività nel drenaggio. Non vi sono stati peraltro cambiamenti organizzativi in termini di disponibilità di posti letto, disponibilità della diagnostica, disponibilità del chirurgo o altre variabili strutturali che possano aver inciso su questo dato.

Il secondo possibile bias è rappresentato dal fatto che la durata del ricovero diminuisce consensualmente in casistiche che fanno riferimento ad anni diver-

si, ed è possibile che anche altri fattori abbiano parzialmente influito in questo senso. Negli ultimi anni vi è stata sicuramente una tendenza ad abbreviare i ricoveri. A testimonianza di ciò, mentre nel gruppo senza UK la maggior parte dei bambini alla dimissione presentava una completa negativizzazione della PCR e normalizzazione dei globuli bianchi, nel gruppo con UK molti bambini avevano indici di flogosi ancora moderatamente elevati, seppur in netta diminuzione (*Tabella I*).

Peraltro la durata media dei tempi di ricovero negli ultimi 20 anni non si è modificata in maniera così sostanziale, essendo già in atto da tempo nella nostra realtà politiche di ricovero il più breve possibile, senza un accorciamento dei ricoveri medi paragonabile a quello del 37% circa dei due gruppi di questa casistica. In questo senso una differenza globale di 7 giorni di ricovero resta significativa anche a fronte del fatto che alcuni bambini del gruppo senza UK sono stati comunque ricoverati in epoca recente, e il dato che gioca maggiormente nella diminuzione globale dei giorni di ricovero è la diminuzione dei giorni di drenaggio.

Va anche considerato che questi numeri sono ancora lontani dai migliori dati della letteratura internazionale. Nel lavoro di Sonnappa[8] la media di ricovero è 6 giorni sia per il gruppo trattato con VATS che per quello trattato con UK; nel lavoro di Thomson e coll.[22] è stato di 7,4 vs 9,5 giorni nel gruppo trattato con UK o con soluzione salina, rispettivamente. Questi tempi sono decisamente più brevi rispetto ai 15 giorni del gruppo con UK della nostra casistica, e questo sembra mostrare ampi margini di miglioramento.

La riduzione complessiva della durata del ricovero è tale da giustificare l'uso dell'UK anche in termini di costo economico. Il drenaggio con UK ha un costo giornaliero indicativo di 81,5 euro[23] (100.000 UI), pari a circa 600 euro per 8 giorni di drenaggio. Di fatto bastano due giorni di ricovero in meno per ammortizzare tali spese.

I giorni di febbre dal posizionamento del drenaggio non sono invece cambiati, così come la durata della terapia antibiotica.

Il nostro studio si colloca in uno scenario ancora non completamente definito dalla letteratura. Un recente RCT multicentrico condotto su 454 pazienti adulti ha dimostrato che l'uso degli agenti fibrinolitici, in particolar modo la SK, non riduce né il tasso di mortalità né la necessità di un ulteriore intervento chirurgico né la durata del ricovero[14]. In pediatria, invece, la situazione si presenta diversa con una letteratura povera di studi randomizzati controllati, ma sostanzialmente favorevole all'uso dell'UK.

Fino a oggi sono infatti stati condotti diversi studi retrospettivi che hanno dimostrato con l'utilizzo dei fibrinolitici un aumento del liquido drenato, un miglioramento delle condizioni cliniche e un minor ricorso alla chirurgia[23-30]. Gli RCT pubblicati che fanno riferimento a una popolazione pediatrica sono tre[8,22,31]: il primo[22], che ha reclutato un totale di 60 bambini (di cui 30 trattati con UK), ha ottenuto risultati molto favorevoli in termini di durata del ricovero, mentre il secondo[31] non ha evidenziato un miglioramento a breve termine nel gruppo trattato con SK (il numero complessivo dei casi reclutati era di 40 bambini). Il recente già citato lavoro di Sonnappa e coll.[8] ha mostrato una equivalenza sulla durata del ricovero del drenaggio con UK rispetto alla VATS.

Alcuni Autori propongono di riservare la terapia fibrinolitica intrapleurica ai casi di fallimento di drenaggio semplice[26]. È nostra opinione invece, visti l'assenza di effetti collaterali e il potenziale grande margine di beneficio, che la fibrinolisi intrapleurica con UK vada impiegata tempestivamente ogni qualvolta ci si trovi di fronte a un paziente con empiema pleurico all'esordio.

Gli effetti collaterali riguardanti l'impiego intrapleurico dell'UK sono infatti estremamente rari[32] e rappresentati fondamentalmente dalle complicanze emorragiche[33]. Vista l'esigua quantità totale di UK impiegata secondo il nostro protocollo, nonché la modalità di somministrazione in loco, ritardare il suo impiego per timore di reazioni avverse sembra ingiustificato.

Per quanto la nostra casistica sia limitata, nessuno dei nostri pazienti ha sviluppato una reazione avversa ascrivibile all'UK. Numerosi altri studi su una casistica globale di alcune centinaia di bambini sono in accordo sulla sua sicurezza nell'impiego intrapleurico; non siamo a conoscenza di case report su effetti collaterali gravi di UK in questo settore, anche al di fuori dei lavori già citati.

In conclusione, la terapia fibrinolitica intrapleurica con UK sembra essere un metodo sicuro ed efficace nel trattamento dell'empiema pleurico nei bambini. Consente di abbreviare la durata del drenaggio e del ricovero. Vi sono pochi studi controllati randomizzati con casistiche importanti, ma nonostante ciò il profilo di sicurezza del farmaco in questo contesto, sommato ai dati favorevoli in letteratura, sembra, in attesa di dati mancanti, giustificarne l'uso. Un tempestivo drenaggio con UK andrebbe pertanto impiegato in tutti i casi di empiema pleurico all'esordio.

### MESSAGGI CHIAVE

- In un gruppo di 24 pazienti con empiema pleurico (quasi tutti da pneumococco), ricoverati dal 1996 al 2004, trattati con antibiotico e drenaggio con somministrazione endopleurica di UK, la durata della degenza e quella del drenaggio sono state di un terzo inferiore rispetto a quanto è accaduto in un gruppo trattato con lo stesso schema terapeutico ma senza UK.
- Pur con le cautele necessarie per un confronto storico, le differenze depongono, in accordo con la maggior parte della letteratura, per un significativo, anche se non determinante, vantaggio aggiuntivo dell'UK.

**Indirizzo per corrispondenza:**
Egidio Barbi
e-mail: *ebarbi@libero.it*

**Bibliografia**

1. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. Empyema subcommittee of the research subcommittee of the British Thoracic Society. The clinical course and management of thoracic empyema. QJM 1996;89:285-9.
2. Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, Reising SF, Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. Clin Infect Dis 1996; 22:1057-63.
3. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. Lancet 1997;349: 402.
4. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. Increa-

se in incidence of childhood empyema. Thorax 1997;52:932.
5. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis 2002;34:434-40.
6. Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. Pediatrics 1999;103:e63.
7. Jaffe A, Cohen G. Thoracic empyema. Arch Dis Child 2003;88:839-41.
8. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(2):221-7.
9. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infections in children. Thorax 2005;60 Suppl 1:i1-21.
10. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguineous pleural exudations. J Clin Invest 1949;28:173-90.
11. Bergh NP, Ekroth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of haemothorax and empyema. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1977;11:265-8.
12. Tuncozgur B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2001; 55:658-60.
13. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. Am J Respire Crit Care Med 2004; 170:49-53
14. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005;352:865-74.
15. Tan TQ, Mason EO Jr, Wald ER, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 2002;110:1-6.
16. File TM Jr. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. Clin Microbiol Infect 2006;12 Suppl 3:31-41.
17. Marchese A, Gualco L, Cochetti I, et al. Antibiotic susceptibility and serotype distribution in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy: results of the SEMPRE surveillance study (2000-2002). Int J Antimicrob Agents 2005;26:138-45.
18. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The chancing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. Pediatrics 2004;113:1735-40.
19. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. Clin Infect Dis 2005;41(1):21-9.
20. Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. Pediatr Infect Dis J 2006;25(3): 250-4.
21. Calbo E, Diaz A, Canadell E, et al. Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. Clin Microbiol Infect 2006;12 (9):867-72.
22. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynnn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. Thorax 2002;57:343-7.
23. Tommasoni N, Stefanutti G, Ghirardo V, Guglielmi M, Gamba PG. Urokinase reduces the need for surgical treatment in pleural empyema. Ital J Pediatr 2003;29:206-10.
24. Krishnan S, Amin N, Dozor AJ, Stringer G. Urokinase in the management of complicated parapneumonic effusions in children. Chest 1997;112:1579-83.
25. Kornecki A, Sivan Y. Treatment of loculated pleural effusion with intrapleural urokinase in children. J Pediatr Surg 1997; 32:1473-5.
26. de Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, Troiani S, Rizzo F, Lemmi A. Treatment of complicated pleural effusions with intracavitary urokinase in children. Pediatr Pulmonol 2000;29:438-42.
27. Kilic N, Celebi S, Gurpinar A, et al. Management of thoracic empyema in children. Pediatr Surg Int 2002;18:21-3.
28. Barbato A, Panizzolo C, Monciotti C, Marcucci F, Stefanutti G, Gamba PG. Use of urokinase in childhood with pleural empyema. Pediatr Pulmonol 2003;35:50-5.
29. Yao CT, Wu JM, Liu CC, et al. Treatment of complicated parapneumonic pleural effusion with intrapleural streptokinase in children. Chest 2004;125:566-71.
30. Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. Pediatr Pulmonol 2005;39:127-34.
31. Singh M, Mathew JL, Chandra S, Katariya S, Kumar L. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase empyema thoracic in children. Acta Paediatr 2004;93: 1443-5.
32. Lahorra JM, Haaga JR, Stellato T, Flanigan T, Graham R. Safety of intracavity urokinase with percutaneous abscess drainage. AJR 1993;160:171-4.
33. Godley PJ, Bell RC. Major hemorrage following administration of intrapleural streptokinase. Chest 1984;86:486-7.

**www.medicoebambino.com**

**COLLABORA CON NOI - COMMENTA GLI ARTICOLI!**

Da oggi ***Medico e Bambino*** offre a tutti i suoi lettori la possibilità di commentare i propri articoli, collegandosi al sito della Rivista (***www.medicoebambino.com***). Il fine è quello di favorire l'instaurarsi di una proficua discussione dall'alto valore scientifico tra i lettori in primis, e tra i lettori e gli Autori stessi, collaboratori attivi di ***Medico e Bambino***.

I commenti ricevuti saranno preventivamente vagliati da ***Medico e Bambino*** che ne valuterà la possibile pubblicazione, riservandosi un tempo massimo decisionale di 7 giorni lavorativi.

Tra i testi approvati, quelli che si distingueranno per originalità e valore scientifico potranno trovare spazio anche sulla Rivista cartacea.

***Medico e Bambino*** ringrazia fin d'ora tutti coloro che abbracceranno questa opportunità e che contribuiranno ad approfondire importanti tematiche, rendendo il dibattito scientifico più proficuo e stimolante.