

DIAGNOSI EVIDENCE-BASED DI TUBERCOLOSI

EVIDENCE-BASED TUBERCULOSIS DIAGNOSIS

PAI M, RAMSAY A, O'BRIEN R

PLoS Med 2008;5:156

Vi è grande interesse, all'interno della comunità scientifica che si occupa specificamente di tubercolosi (TB), nei riguardi dell'introduzione di nuovi strumenti diagnostici per il controllo della malattia, con particolare riguardo ai programmi *Global Plan to Stop TB* (GPST), e *WHO Stop TB Strategy* (STS). Un tempo considerato essenziale consiste nel rivalutare, in termini di EBM, l'efficacia e l'efficienza delle linee guida, degli strumenti di diagnosi, dei protocolli terapeutici e dei programmi di prevenzione.

Una parte consistente di questo rinnovamento riguarda gli strumenti diagnostici per la TB latente (infezione senza malattia), la TB attiva (malattia tubercolare), la TB contagiosa (bacillifera) e la TB antibiotico-resistente (MDR-TB).

La diagnosi di TB "latente". Per quel che riguarda strettamente la pediatria, e anche la pediatria di casa nostra (specialmente per i bambini immigrati), questo è sicuramente l'aspetto principale. Infatti nell'adulto (sempre nei Paesi con endemia tubercolare) la condizione di portatore "sano" (infetto senza malattia) è la regola, e quindi non merita di essere ricercata, mentre in pediatria anche l'infezione senza malattia (primo-infezione TB con radiologia e clinica negative), almeno da noi, va curata.

Lo strumento classico è rappresentato dalla intradermoreazione alla tubercolina secondo Mantoux. Un esame di "avvenuta infezione", più che di TB "latente", poiché è positivo sia nell'infezione senza malattia, sia nella quasi totalità dei casi di TB in atto, sia nella TB guarita. È chiaro che, per la diagnosi di malattia, la positività della Mantoux ha un significato clinico solo se accompagnata a una radiografia del torace positiva o a un altro segno (osseo, ghiandolare, addominale) compatibile con la diagnosi.

I difetti attribuiti a questo strumento *time-honoured* sono: a) un difetto di sensibilità nelle fasi inizialissime dell'infezione, nelle poche settimane necessarie perché si instauri la sensibilizzazione; b) un difetto di sensibilità nelle condizioni di anergia, che non di rado coincidono, non occasionalmente, con le situazioni di maggiore gravità della malattia, e precisamente con la disseminazione (miliare) e con la meningite; c) un difetto di specificità perché non distingue con sicurezza un soggetto portatore (infezione senza malattia) da un soggetto vaccinato con Calmette e Guérin. Torneremo su questi punti nel commento.

Oggi, la Mantoux dovrebbe essere sostituita da un altro test, sul sangue, più sofisticato, più sensibile e più specifico, lo IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*), in favore del quale parlano ormai numerose metanalisi. Si tratta di un test in vitro che dosa l'INF-gamma liberato dai linfociti dal soggetto malato in presenza di materiale TB.

Gli altri progressi diagnostici riguardano:

La diagnosi di TB attiva. Si basa sulla clinica e sulla radiologia; i test sierologici sinora elaborati si sono rivelati di insufficiente attendibilità.

Per il riconoscimento diretto del batterio della TB extrapol-

monare una serie di metanalisi ha dimostrato l'elevata specificità, ma anche la bassa sensibilità dei test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), ivi compresa la PCR. Molto più efficienti ed efficaci, e di basso costo, sono i test indiretti, basati sul dosaggio di due biomarker, l'adenosin-deaminasi (ADA) e il TNF-gamma, entrambi sotto-utilizzati.

La diagnosi di TB contagiosa (bacillifera). Si basa sulla ricerca dei bacilli nell'escreato. In pediatria, la malattia tubercolare (primo-infezione) è quasi per definizione "chiusa". La regola sarebbe, comunque, di fare 3 esami; ma le evidenze circa la scarsa significatività (+2-5%) del terzo hanno fatto concludere per la raccomandazione di limitarsi a 2 (da effettuare assieme alla prima presentazione del paziente sospetto), per risparmiare risorse umane e organizzative, già molto limitate nei Paesi a elevata endemia. L'uso di sistemi di microscopia in fluorescenza a basso costo con apparecchiatura *light emitting diode* (LED) riduce il tempo di lettura e l'incidenza di falsi negativi.

La diagnosi di TB multiresistente (MDR-TB). Non si presta bene a test diretti (non su coltura) e in genere a test rapidi, da usare nei Paesi poveri; ma per la sola rifampicina è stata dimostrata l'efficacia di un economico *line-probe-assay*.

Commento

La diagnosi di TB era ed è facile (basta pensarci, fare i pochi esami relativi, e considerare la compatibilità con la clinica). Tuttavia, sembra che l'estremo rarefarsi (tra i bambini nati nel nostro Paese) della malattia ne abbia reso a volte impervio il riconoscimento. Per questo motivo ci è sembrato che valesse la pena presentare questa sintetica analisi sullo stato dell'arte, anche se questo "nuovo bisogno" di "certezza diagnostica", così come la maggior parte di questi "nuovi strumenti" (salvo lo IGRA), non riguardano da vicino né la pediatria né il nostro Paese.

In ispecie, il processo all'intradermoreazione di Mantoux sembra fatto piuttosto per propagandare nuovi test che non per migliorare la diagnosi; questa, da noi come in Africa, si basa sul sospetto clinico, anzi clinico-radiologico: e se il sospetto è forte, come di fronte a una miliare, a una meningite linfocitaria con ipoglicorachia, questa non può essere "fermata" dall'eventuale negatività (per anergia) di un esame; così come una eventuale risposta "dubbia" non può essere accettata (e solo con beneficio di inventario) in assenza di una radiologia significativa.

Anche il rischio di confusione dovuto alla vaccinazione è stato sovrastimato: se è vero infatti che le vaccinazioni tardive (come quelle agli studenti in medicina) possono provocare una cutisensibilità significativa, è anche vero che la vaccinazione alla nascita non dà luogo se non a reazioni locali molto moderate, sempre inferiori a quei "10 mm" richiesti per la diagnosi di infezione TB; quanto alle infezioni da micobatteri non TB, queste danno di regola una cutireazione alla tubercolina minima (non significativa) o assente (Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False positive tuberculin test: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria. Intern Lung Dis 2006;10:1192-204).



LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG E PREVENZIONE DELLA DERMATITE ATOPICA

RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PROBIOTICS FOR PRIMARY PREVENTION: NO CLINICAL EFFECTS OF LACTOBACILLUS GG SUPPLEMENTATION

KOPP MV, HENNEMUTH I, HEINZMANN A, ET AL.
Pediatrics 2008;121:e850-6

Si tratta di un RCT in doppio cieco, pubblicato sulle pagine elettroniche di *Pediatrics*, con l'obiettivo di studiare l'effetto preventivo del probiotico *Lactobacillus GG* (LGG) sullo sviluppo di dermatite atopica. Lo studio è stato condotto in un ospedale pediatrico universitario a Freiburg (Germania), con randomizzazione e cecità adeguate. Non sono riportate informazioni su come sia stato garantito il nascondimento della sequenza generata e l'analisi non è stata realizzata per intention to treat. Sono state reclutate donne in gravidanza, senza malattie croniche sottostanti, con storia familiare di malattia atopica (almeno un membro della famiglia) e i loro neonati. Le donne arruolabili sono state randomizzate a ricevere 2 capsule al giorno di placebo o di *Lactobacillus rhamnosus GG* a partire da 4-6 settimane prima della data presunta del parto e per i 3 mesi successivi al parto in caso di allattamento al seno; in questo periodo il probiotico veniva invece somministrato direttamente ai lattanti in caso di allattamento artificiale; dai 3 ai 6 mesi la somministrazione avveniva direttamente ai lattanti indipendentemente dalla modalità di alimentazione. Outcome misurato: presenza di dermatite atopica all'età di 2 anni, diagnosticata alla visita da un ricercatore adeguatamente formato e cieco rispetto al braccio di allocazione. Esiti secondari considerati: severità della dermatite atopica (sulla base dello *Scoring Atopic Dermatitis Index*), presenza di episodi ricorrenti di bronchite con broncospasmo, sensibilizzazione allergica all'età di 2 anni. Un questionario veniva somministrato ai genitori durante il periodo neonatale, a 6, 12, 24 mesi di vita del bambino. Tutti i bambini venivano visitati all'età di 24 mesi, ma in caso di sospetto eczema anche all'età di 12 mesi. La perdita al follow-up è stata contenuta (7% circa).

Sono state randomizzate 105 donne, 54 assegnate al gruppo LGG, 51 al gruppo placebo; hanno completato lo studio e sono state quindi analizzate 50 e 44 donne rispettivamente. I due gruppi erano confrontabili per le principali caratteristiche di base. Dermatite atopica era presente nel 28% dei bambini del gruppo trattato vs 27% di quelli del gruppo placebo (RR 0,96; IC 95% da 0,38 a 2,33). Non sono emerse differenze di severità nei due gruppi. Il 26% dei bambini nel gruppo LGG presentava wheezing ricorrente vs 9% nel gruppo placebo. Non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi nel livello delle IgE totali o nel numero delle sensibilizzazioni specifiche ad allergeni inalanti. Gli Autori concludono che la supplementazione di LGG durante la gravidanza e nella prima infanzia non riduce l'incidenza di dermatite atopica e non ne modifica la severità nei bambini che ne sono affetti. La

supplementazione di LGG non andrebbe quindi raccomandata in maniera generica per la prevenzione primaria della dermatite atopica.

Commento

Il trial recensito conclude che la supplementazione con LGG non è utile per la prevenzione della dermatite atopica nella popolazione studiata. Per avere un quadro più ampio delle evidenze abbiamo realizzato una ricerca rapida nella Cochrane Library e in PubMed. Abbiamo in questo modo identificato tre revisioni sistematiche della letteratura, che comprendono tutti i trial controllati randomizzati realizzati a oggi, fatta eccezione per quello sopra analizzato.

1. Una revisione sistematica Cochrane, aggiornata al 2007 (Osborn DA, Sinn JK. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;4: CD006475), sull'uso dei probiotici per la prevenzione delle malattie allergiche nei bambini piccoli aveva incluso 5 RCT (1447 bambini), che dimostravano una riduzione significativa dell'eczema in seguito a somministrazione di probiotici (RR 0,82; IC 95% da 0,7 a 0,95). Restringendo l'analisi agli studi che definivano l'eczema atopico, la direzione dell'effetto si manteneva ma si perdeva la significatività statistica (RR 0,8; IC 95% da 0,62 a 1,02, 4 studi, 1356 bambini). Anche gli studi realizzati con *L. rhamnosus GG* dimostrano in maniera statisticamente significativa l'efficacia dell'intervento sull'eczema (2 studi, 189 bambini), ma non sull'eczema atopico (1 studio, 72 bambini). Gli Autori della revisione concludono che le evidenze non sono sufficienti a raccomandare l'aggiunta di probiotici per la prevenzione dell'allergia in quanto, anche dove venga dimostrata la loro efficacia, esistono inconsistenze tra studi e problemi nella loro metodologia.

2. Una revisione sistematica pubblicata su *Am J Clin Dermatol* (Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. *Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. Am J Clin Dermatol* 2008;9:93-103) ha individuato 3 RCT che utilizzavano LGG in bambini ad alto rischio di atopia (tutti inclusi nella revisione Cochrane) e che dimostravano la riduzione nella comparsa di eczema atopico nei primi 2 anni di vita. Non è stata realizzata metanalisi, quindi non disponiamo di un dato aggregato; gli Autori concludono che i probiotici, specie *L. rhamnosus GG*, sembrano efficaci per la prevenzione della dermatite atopica.

3. Una revisione sistematica, pubblicata su *J Allergy Clin Immunol* (Lee J, Seto D, Bielory L. *Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-21), ha incluso nella metanalisi sulla prevenzione primaria della dermatite atopica 6 trial controllati randomizzati: 5 erano gli stessi considerati nella revisione Cochrane; il sesto è in realtà uno studio

di follow-up a lungo termine di bambini reclutati in uno dei 5 precedenti. Questo studio era stato opportunamente escluso dalla metanalisi Cochrane. La revisione di *J Allergy Clin Immunol* conclude a favore di un effetto preventivo significativo da parte di LGG sulla dermatite atopica (RR 0,69; IC 95% da 0,57 a 0,83). La differenza rispetto alla revisione Cochrane deriva dalle definizioni diverse di dermatite atopica adottate, da alcune incongruenze nei numeri estratti dai lavori originali e dall'inserimento nella revisione di *J Allergy Clin Immunol* dello studio di follow-up.

Il trial di *Pediatrics*, come già detto, conclude che la somministrazione di LGG non è utile per la prevenzione della dermatite atopica nella popolazione reclutata; è interessante notare come questo trial giunga a conclu-

sioni opposte rispetto al lavoro finlandese di Kalliomaki (incluso in tutte le revisioni citate), pur essendosi a questo ispirato ed essendo stato realizzato con la stessa metodologia.

La letteratura identificata ci sembra esprima l'incertezza che esiste sul tema dei probiotici nella prevenzione della dermatite atopica, che deriva anche da problemi negli studi originali sull'argomento (diversità nelle definizioni adottate e nella qualità metodologica). Concordiamo quindi con le conclusioni della revisione Cochrane sull'inconsistenza degli studi realizzati sull'argomento. Prima di poter decidere se utilizzare i probiotici e in particolare LGG per la prevenzione della dermatite atopica nel bambino piccolo sono necessari ulteriori studi metodologicamente ben condotti e di numerosità adeguata.

MORTE IMPROVVISA DEL LATTANTE IN POSIZIONE SEDUTA

SUDDEN INFANT DEATHS IN SITTING DEVICES

CÔTÉ A, BAIRAM A, DESCHENES M, ET AL.
Arch Dis Child 2008;93:384-9

Arch Dis Child pubblica i risultati di uno studio retrospettivo di coorte, che passa in rassegna tutti i casi di morte improvvisa e inattesa in bambini canadesi tra il 1991 e il 2000. Obiettivi: determinare la frequenza di morti improvvise avvenute in dispositivi di seduta e se tali morti fossero avvenute in seggiolini per il trasporto in auto o in altri dispositivi di seduta. Sono stati identificati 508 casi di morte improvvisa pienamente indagati (409 rimasti inspiegabili e 99 spiegati). 17/508 morti (3,3%) sono avvenute mentre il lattante si trovava in posizione seduta: 8 sul seggiolino di ritenuta durante il trasporto in auto; 3 nel seggiolino di ritenuta a casa; 3 in un dispositivo di seduta per lattanti; 3 in altre situazioni (trasporto in marsupio, morte nel letto in posizione seduta). Il rischio di morte in posizione seduta era più alto per i bambini con meno di 1 mese rispetto ai bambini con più di 1 mese di vita (9,4% vs 2,4%; RR 3,8; $p < 0,01$). Altre caratteristiche forse rilevanti per l'evento studiato erano il tempo trascorso in posizione seduta e la presenza di problemi delle vie aeree (infezioni respiratorie, anomalie cranio-facciali, laringomalacia). La prematurità non vi è invece risultata associata. La morte improvvisa e inattesa di un lattante in posizione seduta è un evento raro, più frequente nel bambino con meno di un mese di vita e in presenza di alcuni importanti fattori di rischio (il tempo trascorso in posizione seduta, la presenza di un rischio aumentato di ostruzione delle alte vie aeree). Particolare attenzione deve essere quindi posta nell'utilizzare i dispositivi di seduta nel bambino con meno di un mese.

Commento

Chiaramente gli Autori sottolineano come non sia in dubbio la necessità di usare i dispositivi di ritenuta durante il trasporto in auto, visto il loro noto effetto protettivo nei confronti di mortalità e morbosità in caso di incidente stradale. Piuttosto si tratta di dare un'adeguata informazione ai genitori in modo che almeno per il primo mese di vita: 1) la permanenza del bambino nel seggiolino sia limitata alla durata del viaggio in auto; 2) la durata del viaggio non sia troppo lunga (non più di un'ora). Va evitato anche che il bambino al termine del viaggio venga lasciato sul seggiolino, cosa che i nuovi dispositivi di ritenuta sganciabili rendono relativamente semplice.

Aggiungiamo alcune notizie sullo stato attuale dell'epidemiologia della SIDS: questa si è ridotta (in 13 Paesi analizzati che hanno effettuato sistematicamente la campagna "back to sleep") dell'83% in Irlanda, del 58% in USA e del 40-50% negli altri Paesi. Questi risultati si sono registrati già nei primi anni della campagna, e poi l'incidenza della SIDS si è stabilizzata (Hauck FR, Tanabe KO. *International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. Pediatrics* 2008;122:660-6).

Il rischio di ricorrenza nella stessa famiglia risulta, oggi, molto basso (Bacon CJ, Hall DB, Stephenson TJ, et al. *How common is repeat sudden infant death syndrome? Arch Dis Child* 2008;93:323-6).

Gli ultimi due Digest sono tratti da: *Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra* 2008;5:17-18 e 22-23.

La newsletter è prodotta da un gruppo di pediatri di famiglia, ospedalieri di 1° livello e in formazione. È a cura dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP), del Centro per la Salute del Bambino (CSB) e del Servizio di Epidemiologia e Biostatistica dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste. Per informazioni: www.csbonlus.org (sezione "Risorse").