

Il lattante febbrile: analisi delle linee guida

MASSIMO FONTANA, MAURIZIO CAPIZZI, CARLO STRINGHI

UO di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

Questo lavoro contiene nello stesso tempo una sintesi e un'analisi delle linee guida elaborate da diversi gruppi per affrontare in sicurezza il bambino febbrile, senza segni di localizzazione, del primo mese, del primo trimestre e dei primi tre anni di vita. In tutte le linee guida si percepisce la presenza di un imperativo assoluto: non sbagliare mai. Ma, per non sbagliare mai, bisogna far tutto, anche la lombare (che qualcuno, per altro verso, proporrebbe di non fare più, nemmeno per la meningite). Non a caso queste linee guida risultano tra le meno seguite dai medici.

Il tema è stato ampiamente trattato dalla letteratura internazionale, soprattutto in anni recenti, con il tentativo di raggiungere il miglior compromesso tra contenimento dei costi e contenimento dei rischi. A tutt'oggi non sembra esservi un consenso univoco. Sono pubblicati diversi protocolli in uso in diverse istituzioni e, pur essendo disponibili linee guida pubblicate da noti esperti, queste sono state criticate da altri esperti, e nessuna è ancora stata riconosciuta come raccomandazione ufficiale da alcuna Società scientifica pediatrica^{1,2}.

A questo si aggiunga che si tratta di un argomento tutt'ora in evoluzione, di cui molto è destinato a modificarsi sia per il mutare delle disponibilità diagnostiche (test rapidi eseguibili fuori dall'Ospedale, test più economici ecc.) e assistenziali (possibilità di ricovero alternative, ad esempio Astanteria) che per il mutare delle premesse epidemiologiche (si pensi, ad esempio, all'impatto che la vaccinazione anti-Hib può avere sulla probabilità di meningite).

In estrema sintesi, le considerazioni che sottendono i diversi schemi operativi che sono stati proposti possono essere così riassunte:

- tanto più il bambino è piccolo, tanto meno la sintomatologia clinica correla

FEVER IN INFANTS: A REVIEW OF EXISTING GUIDELINES

(*Medico e Bambino* 21, 449-452, 2002)

Key words

Fever, Infant, Guidelines

Summary

Existing guidelines for the case-management of the infant with fever are reviewed. Distinct approaches have been recommended for different age groups: 0-1 month, 1-3 months, 3-36 months, and for temperatures below 38 °C or above 39 °C. Although all the proposed guidelines are characterised by comprehensive and sometimes invasive approach, immediate identification of potentially serious disease cannot be ensured in all cases. Guidelines on febrile infants are among the less satisfactory in paediatric practice, and for this reason their actual implementation is rather poor.

con la severità della malattia;

- nel bambino (di nuovo, tanto più quanto più è piccolo) può esservi batteriemia in assenza di stato settico;
- la presenza di batteriemia rappresenta un fattore di rischio rilevante per la presenza/comparsa di infezioni batteriche severe (SBI);
- è possibile riconoscere, con una combinazione di elementi clinici e strumentali, i lattanti a rischio di batteriemia^{3,4};
- la terapia antibiotica empirica è necessaria e sufficiente a prevenire le infezioni batteriche severe⁵.

Tutte queste considerazioni (soprat-

tutto le ultime due) sono state variamente discusse e criticate. Di recente si è pure iniziato a prendere in considerazione, fra i "costi", anche l'impatto psicologico negativo che un approccio aggressivo può avere sui genitori del bambino⁶.

Poiché tutti gli schemi operativi proposti non si basano solo su elementi strumentali (numerici), ma anche su valutazioni in qualche misura soggettive, è essenziale che sia dato un significato univoco alla terminologia impiegata; in *Tabella I* sono riportate le definizioni più comunemente utilizzate per i termini in questione. Anche per l'os-

DEFINIZIONI

- Batteriemia occulta* = presenza di batteri patogeni nel sangue in assenza di aspetto settico (vedi oltre)
- Sepsi* = presenza di batteri patogeni nel sangue in bambino con aspetto settico (vedi oltre)
- Infezione batterica severa (SBI)* = sepsi, meningite, batteriemia, polmonite, IVU, diarrea batterica, artrite settica, osteomielite, con positività colturale (sangue, urine, feci, liquor, aspirato osseo o articolare) - cellulite con o senza positività colturale
- Aspetto settico* = letargia o irritabilità + segni di cattiva perfusione periferica, ipo/iperventilazione, cianosi
- Letargia* = (a seconda dell'età) scarso contatto con lo sguardo, oppure incapacità a riconoscere i genitori, oppure incapacità a interagire con persone o oggetti circostanti
- Febbre* = temp. rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (la temp. ascellare è per lo più ritenuta "inaffidabile")
- Febbre senza causa* = malattia febbrile acuta in cui un'attenta anamnesi e un esame obiettivo accurato non indirizzano circa la causa della febbre
- Follow-up affidabile* = famiglia affidabile + buona comprensione delle raccomandazioni + disponibilità di telefono + possibilità di raggiungere un PS in meno di 30 minuti

Tabella I

servazione del bambino è opportuno che vengano il più possibile definiti i criteri: uno degli strumenti più noti è la cosiddetta Scala di Osservazione di Yale (*Tabella II*)⁷.

La maggior parte dei lavori, nel trattare l'approccio al lattante febbrile, con-

sidera tre diversi gruppi di età: meno di un mese, da 1 a 3 mesi, da 3 a 36 mesi. Per le due prime classi di età la maggior parte delle raccomandazioni attualmente disponibili possono essere schematicamente riassunte come segue:

Età 0-28 giorni. Valutazione completa: conta GB e % non segmentati, emocoltura, es. urine (leucociti), urino-coltura, striscio fecale per leucociti e coprocoltura (se diarrea), Rx torace (se sintomi respiratori) e immediato inizio di terapia antibiotica empirica (per lo più ceftriaxone); la maggior parte degli Autori raccomanda anche rachicentesi con esame e coltura del liquor; è probabile che questi bambini vadano sempre ricoverati.

Età 1-3 mesi. Viene indicato lo stesso set di esami; in genere è raccomandata anche in questi pazienti la terapia empirica, anche se alcuni ne escludono i bambini "a basso rischio" (per lo più: aspetto non settico + GB < 15.000/mmc + es. urine < 10 leucociti/cm), sempre comunque con la raccomandazione a rivalutarli entro 24 ore (quando, si presume, saranno disponibili i primi reperti culturali); l'indicazione a rachicentesi è meno pressante; è comunque da eseguire se viene optato per la terapia empirica; anche in questa fascia di età sembra difficile poter evitare il ricovero.

SCALA DI OSSERVAZIONE DI YALE

VARIABILE	1 (normale)	PUNTEGGIO 3 (moderato)	5 (grave)
Pianto	Valido o non piange ed è tranquillo	Singulto	Debole o lamentoso o acuto
Reazione all'intervento dei genitori	Piange brevemente, poi smette o non piange ed è tranquillo	Smette, poi riprende	Pianto continuo o reagisce a stento
Variazioni di stato	Se sveglia rimane tale o si sveglia prontamente se stimolato	Chiude gli occhi per breve tempo, poi si sveglia o si sveglia solo dopo stimolo prolungato	Cade addormentato o non si sveglia
Colorito	Roseo	Estremità pallide o cianotiche	Pallido o cianotico o a chiazze o grigiastro
Idratazione	Cute e bulbi oculari normali e mucose umide	Cute e bulbi oculari normali e bocca un poco arida	Cute impastata o con pliche o mucose aride e/o bulbi infossati
Risposta (parole, sorrisi) a stimoli "sociali"	Sorride o (< 2 mesi) sta attento	Breve sorriso o breve attenzione	Non sorride, volto ansioso, fisso e privo di espressione o non si ottiene attenzione

da Mc Carthy PL, et al⁷, modificata. Nel lavoro originale, tra i pazienti con punteggio totale < 11 solo il 2,7% aveva una malattia grave, contro il 92,3% di quelli con punteggio > 15.

Tabella II

LINEE-GUIDA PER IL LATTANTE FEBBRILE (3-36 MESI)

Aspetto settico

- ricovero - valutazione completa per sepsi* - antibiotico parenterale

Aspetto non settico

- temperatura < 39°C
 - nessun esame o antibiotico
 - paracetamolo (15 mg/kg) ogni 4 ore se febbre
 - ritornare se febbre persiste > 48 ore o se peggiora
- temperatura ≥ 39°C
 - eseguire:
 - urinocoltura* - se maschio < 6 mesi o femmina < 2 anni
 - coprocultura* - se sangue/muco nelle feci o ≥ 5 leucociti /cm
 - Rx torace* - se dispnea, tachipnea, rantoli, riduzione respiro
 - emocultura* - due opzioni: tutti, oppure solo se GB ≥ 15.000/mmc
 - paracetamolo (15 mg/kg) ogni 4 ore se febbre
 - rivedere entro 24-48 ore:
 - se *emocultura positiva*:
 - per *Streptococcus pneumoniae*: solo se persiste febbre: ricovero, valutazione completa per sepsi*, antibiotico parenterale
 - altri patogeni: ricovero, valutazione completa per sepsi*, antibiotico parenterale
 - se *urinocoltura positiva*:
 - ricovero se ancora febbrile o condizioni scadute
 - antibiotico ambulatoriale se apiretico e in buone condizioni

da Baraff LJ, et al.⁹

* La "valutazione completa per sepsi" comprende sempre anche la rachicentesi

Tabella III

PROTOCOLLO DI SIDNEY PER IL LATTANTE (3-36 MESI)

- Solo se precedentemente in buona salute e aspetto non settico (altrimenti ricoverare) e senza segni focali (eccetto otite media acuta)
- Eseguire emocultura + conta GB (anche Rx torace + esame urine + rachicentesi se età < 13 mesi):
 - GB > 20.000/mmc → una dose di ceftriaxone i.m.
 - GB < 20.000/mmc → attendere
- In ogni caso, trattenere in osservazione per 12-24 ore - al termine:
 - febbre ridotta e sta bene → dimettere e rivedere in P.S. il giorno dopo
 - somministrare una seconda dose di ceftriaxone i.m. → controllo dopo 5 giorni dal curante
 - febbre persiste o non sta bene → ricovero

da Browne GJ, et al.¹⁰

Tabella IV

L'età 3-36 mesi è quella in cui vi sono le posizioni più differenziate. Negli Stati Uniti hanno avuto particolare popolarità delle linee-guida pubblicate nel 1993^{8,9}, con un approccio discretamente invasivo, basato su esami e terapia empirica per tutti i bambini con temperatura ≥ 39°C, riservando la possibilità di attesa con solo antipiretico esclusivamente a quelli senza fattori di rischio, con aspetto non settico e temperatura < 39°C (vedi Tabella III per i dettagli). La

rachicentesi non è prevista di routine, ma gli Autori ricordano che nessun esame esclude la meningite, e che non è conosciuto l'effetto che un trattamento parziale (ad esempio una singola dose di ceftriaxone) può avere sul decorso della malattia e sulla coltura di un liquor ottenuto successivamente; raccomandano quindi di tenere una "soglia bassa" nel decidere una rachicentesi, soprattutto se viene dato un antibiotico empirico.

MESSAGGI CHIAVE

Cosa conoscevamo sull'argomento

Le linee guida sul lattante febbrile (0-28 gg; 1-3 mesi; 3-36 mesi) sono state formulate da diverse società scientifiche e nessuna di queste ha indici di sensibilità e specificità che consentono di non sbagliare mai.

L'applicabilità nella pratica clinica delle linee guida formulate è molto carente e, come tale, pone moti dubbi sulla reale efficacia di tali raccomandazioni.

Cosa aggiunge questo articolo

Nessun tipo di screening proposto consente di avere un margine di sicurezza assoluto e pertanto il rischio "accettabile", rispetto alle pratiche "ufficiali" (a volte molto aggressive), andrebbe valutato a seconda dei contesti logistici, organizzativi, culturali, economici e di interfaccia medico-paziente.

Vista la scarsa affidabilità del solo screening clinico, è tuttavia necessario che ogni istituzione si doti di un protocollo operativo da adattare alla realtà locale e soggetto a un periodico lavoro di revisione.

Queste indicazioni sono state variamente criticate, soprattutto per la scelta del valore di 15.000/mmc quale cut-off dei leucociti. Su un cut-off di 20.000/mmc sono invece basate le raccomandazioni australiane (Protocollo di Sidney, vedi Tabella IV). Applicando questo cut-off a 207 consecutivi lattanti febbrili (3-36 mesi; temperatura auricolare > 39,4°C) e senza segni focali, si identificano 19 batteriemie "occulte" (16 da *Streptococcus pneumoniae*, 3 da Hib) tra i 50 con più di 20.000 leucociti/mmc, e nessuna sotto questa soglia, con una sensibilità del 100% e una specificità dell' 83%¹⁰.

Peraltro, come già accennato, la sempre più ampia diffusione (anche in Italia) della vaccinazione anti-Hib sta ulteriormente riducendo il già piccolo rischio legato alla batteriemia da Hib (quella da *Streptococcus pneumoniae* è infatti di gran lunga più "benigna"). Una recente revisione di quasi 200.000 accessi al Pronto Soccorso del Children's Hospital di Boston mostrava 149

LINEE GUIDA DI CINCIANNATI PER LATTANTE (2-36 MESI)
CON TEMPERATURA RETTALE > 38°

1. Valutazione soggettiva e obiettiva (Scala di Yale)

2. Cercare una infezione focale "visibile" utilizzando anamnesi (epidemiologia locale, vaccinazioni, esposizione a contagi) e segni clinici (ad esempio: secrezione auricolare, tosse, vomito, disuria ecc.)

3. Cercare una infezione focale "occulta"

Infezione urinaria: esame urine patologico (stick positivo per nitriti/leucociti oppure > 10 leucociti/cm) → diagnosi "presuntiva" di IVU → confermare con urinocoltura (raccolta sterile) e iniziare terapia antibiotica

Polmonite: prenderla in considerazione soprattutto se febbre > 39°C o GB > 20.000/mmc

Gastroenterite batterica: raramente "occulta" - usualmente con muco/sangue nelle feci

Meningite: considerare rachicentesi su base clinica

4. Cercare una batteriemia occulta

Bambino a basso rischio, in buone condizioni, la cui famiglia comprende e condivide le istruzioni e ha le risorse per assicurare un follow-up medico → potrebbe essere considerato un candidato per un'osservazione a domicilio senza esami, con una rivalutazione quotidiana finché la febbre non cessa

Bambino non in buone condizioni, o con rischio incerto → esame urine, urinocoltura, emocromo e formula:

- GB > 15.000/mmc → rischio batteriemia = 3-4%

- GB > 20.000/mmc → rischio batteriemia = 8-10%

- numero assoluto di neutrofili > 10.000/mmc → rischio batteriemia = 8-10%

- considerare emocoltura, soprattutto se viene iniziato antibiotico

5. Terapia antibiotica empirica

Raccomandata soprattutto se GB > 15.000/mmc oppure numero assoluto di neutrofili > 10.000/mmc

Poiché lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta il 90% dei patogeni isolati, l'antibiotico di scelta dovrebbe comprendere amoxicillina o ceftriaxone, da soli o in associazione

da Children's Hospital Medical Center¹³

Tabella V

emocolture positive su 12.000 lattanti "a rischio" (= 1,6%), ma di cui nessuna da Hib (92% erano da *Streptococcus pneumoniae*)¹¹.

Anche sulla base di queste considerazioni viene sempre più discusso l'antibiotico "empirico"¹², e anche alcune recenti linee-guida statunitensi¹³ iniziano a considerare, seppure con molta cautela (Tabella V), l'ipotesi di rinunciare in alcuni casi a quello che è stato sinora quasi un dogma.

In generale, va comunque sottolineato che:

praticamente nessun tipo di screening (clinico e/o strumentale) consente di definire un sottogruppo di lattanti febbrili a rischio "zero" di SBI, e che

pertanto va definito, in base a considerazioni logistiche, etiche, culturali, ma anche economiche e medico-legali, e possibilmente sentito il vissuto dell'utenza, quale sia il livello di rischio "accettabile";

è verosimile che questo livello sia differente in differenti contesti socio-culturali, e occorre quindi cautela nel trasferire pedissequamente nel nostro Paese indicazioni prodotte in altri contesti, soprattutto in un campo in cui, come detto, mancano raccomandazioni "ufficiali"; inoltre in letteratura vi sono elementi che suggeriscono che la performance di un protocollo si riduce quando questo sia trasferito dal contesto di ricerca in cui è stato sviluppato a

contesti di pratica quotidiana;

stante la già citata relativamente scarsa affidabilità dello screening clinico, è necessario che ogni istituzione si doti di un protocollo operativo, condiviso e adattato alla singola realtà;

è fondamentale che questo protocollo sia sottoposto a un periodico processo di revisione, sia per verificarne l'applicazione e l'efficacia sia per modificarlo, se necessario, in presenza di modificazioni epidemiologiche.

Parte di questo articolo è stata presentata al 20° Congresso Nazionale di Antibiototerapia in età pediatrica, tenutosi a Milano il 22-23 novembre 2001.

Bibliografia

1. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin N Amer* 1999; 46(6):1061-72.
2. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: A commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 1997; 100:128-34.
3. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, et al. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000;106:977-82.
4. Baraff LJ, Oslund SA, Shringer DL, et al. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:146-51.
5. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:466-73.
6. Paxton RD, Byington CL. An evaluation of the unintended consequences of the rule-out sepsis evaluation. *Clin Pediatr* 2001;40:71-7.
7. McCarthy PL, Scarpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scale to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
8. Baraff LJ, Lee SI. Fever without source: management of children 3 to 36 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:257-65.
9. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92:1-12.
10. Browne GJ, Ryan JM, McIntyre P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch Dis Child* 1997;76:129-33.
11. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:624-8.
12. Stanos JK, Shulman ST. Abandoning empirical antibiotics for febrile children. *Lancet* 1997;350:84.
13. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio. Evidence based clinical practice guideline of fever of uncertain source - National Guideline Clearinghouse; www.guideline.gov, 2000.