

Self help e percorso diagnostico di una febbre da causa sconosciuta

Aspettando Margaux

LAMBERTO REGGIANI

Pediatra di famiglia, Pediatria di Gruppo, Imola

Le maggiori novità nel campo del self help ambulatoriale non sono vere e proprie novità, ma elaborazioni dell'applicazione dei test rapidi attualmente più usati (stick urine, urinocoltura, proteina C reattiva, test rapido per la determinazione dell'antigene dello streptococco beta-emolitico di gruppo A su tampone faringo-tonsillare). Quello che è importante è il loro impiego razionale in percorsi diagnostici terapeutici, dove il test diagnostico conquista sì il suo spazio, ma non ne prevarichi i confini a scapito della valutazione anamnestico-clinica sempre fondamentale. Questo primo articolo affronta gli strumenti a disposizione di fronte a un bambino di 16 mesi febbrile che preoccupa un po'.

SCENA PRIMA La telefonata

Interno di un ambulatorio pediatrico. Il medico sta completando una ricetta per (sembra) l'ultimo paziente della giornata. Madre e bambino escono. Squilla imperiosamente il telefono. Il medico con un gesto di disappunto, risponde.

Madre di Margaux: «Dottore, buona sera. Sono la signora F.»

Dottore (ironico): «Signora carissima, mi stavo preoccupando... oggi non l'avevo ancora sentita...»

Madre di Margaux (insensibile alla provocazione): «Mi scusi se la disturbo sa, ma... guardi, nella giornata di ieri, Margaux, quando si è svegliata, era molto svogliata, ha mangiato poco e allora le ho misurato la febbre e aveva 38 °C rettale»

Dottore (sollevato): «Ma allora, non è niente di grave...»

Madre di Margaux (stizzita): «Gliel'ho

DIAGNOSTIC SELF HELP AND DIAGNOSTIC CRITERIA IN A CHILD WITH FEVER WITHOUT ORIGIN

(Medico e Bambino 2007;26:370-374)

Key words

Fever without origin, Urine bag, Squeezing disposable diapers, Urine dip sticks, Likelihood ratio, C Reactive Protein

Summary

The most important innovations in the field of the diagnostic self help methods are not exactly innovations, but rather applications of the currently more used rapid tests (urine dip sticks, urine culture, C reactive protein, RAD test for the detection of SBEGA antigen on pharyngeal swab). The important thing is their rational use in diagnostic and therapeutic processes, in which the diagnostic test has its own role, but it doesn't go out the really fundamental anamnesis and clinical valuation. This first article deals with tools available to a febrile 16 months child, whose health gives some little worries.

riprovata anche questa mattina e poco fa, ma ha 39,5 °C rettale...»

Dottore: «Ha avuto vomito, diarrea?»

Madre di Margaux: «Un solo episodio di vomito, ma non diarrea.»

Dottore: «Tosse, raffreddore?»

Madre di Margaux: «Non ha apparentemente altri sintomi; l'unica cosa è che ha dormito più del solito, e...

e... non ha mangiato la merenda, cosa che fa normalmente, tranquillamente.»

Dottore: «Ha frequentato il nido?»

Madre di Margaux: «Sì, frequenta l'asilo, l'asilo nido da un mese... ma la cosa che mi preoccupa è che gioca per poco tempo e poi si mette a piagnucolare... non so, non capisco...»

Dottore: «Quanto tempo ha Margaux adesso esattamente?»

Madre di Margaux: «16 mesi»

Dottore: «È meglio comunque visitarla, l'aspetto...»

Una situazione di questo tipo è abbastanza frequente in un ambulatorio pediatrico del primo livello di assistenza. Però, qualche piccolo segnale che identifica una bambina che NON è in buono stato generale, è già stato descritto dalla madre. Credo sia corretto visitarla.

SCENA SECONDA Aspettando Margaux

Dottore (pensando fra sé e sé): Cosa mai avrà Margaux questa volta? Le altre visite erano tutte per il naso colante, i tre colpi di tosse, il sonno disturbato... ma questa volta... febbre, senza altri sintomi... e se fosse una infezione delle vie urinarie? Qual è la prevalenza di infezione delle vie urinarie (IVU) nei bambini di 1 anno e mezzo? Mi sembra... Ma dovrei raccogliere l'urina e non è semplice, il sacchetto... a proposito, mi hanno lasciato da visionare il sistema Pronturina; potrei provare con quello... ma se all'ultimo congresso sulle IVU, gli americani sostengono solo la raccolta attraverso cateterismo o puntura sovrapubica??? Quelli sono tutti matti... Devo ricordarmi di chiederle se ha fatto vaccinazioni negli ultimi 10 giorni. E se avesse una infezione grave? Potrei farle il test rapido per la proteina C reattiva (PCR). Prima comunque la visiterò, poi vedremo...

I dubbi del medico

La prevalenza di IVU nei bambini fra 2 mesi e 2 anni con febbre da causa sconosciuta è intorno al 5%.

Per la raccolta dell'urina, il sacchetto è proprio da bandire?

E un sistema più semplice che permetta di assorbire l'urina e poi di spremerla in una provetta è impensabile?

Dottore (guarda il monitor del computer e parla da solo): Guarda, guarda, questo lavoro di Li et al' sembra interessante: gli Autori concludono che,

nella loro casistica, il tasso di contaminazione della coltura ottenuta dal sacchetto era del 36,8% e quindi inaccettabile... Vedi che hanno ragione gli americani... aspetta, aspetta... impartendo però istruzioni adeguate alla mamma o all'infermiera su come applicare il sacchetto, il tasso di contaminazione si abbassa al 12,6%... interessante, quindi, cercando di essere il più scrupolosi possibile, il sistema diventa più accettabile e poi io vorrei eseguire lo stick urine per la valutazione di una eventuale leucocituria con la determinazione dell'esterasi leucocitaria e al limite del test dei nitriti, ... ma aspetta, c'è un altro lavoro interessante²: gli Autori, su 38 bambini con febbre da causa sconosciuta, hanno confrontato le urine ottenute da cateterizzazione o puntura sovrapubica (!) con quelle ottenute dallo "squeeze" (penso: strizzamento, spremitura) del pannolino, facendo l'urinocoltura. Hanno avuto 5 casi di infezione delle vie urinarie e tutti i risultati concordavano. Due bambini erano falsamente positivi con lo squeeze... quindi potrei provare, quando arriva Margaux, a interporre, fra vulva e pannolino, l'assorbente del sistema Pronturi-

na e aspettare la minzione; quindi inserirlo nell'apposita siringa contenuta nella confezione e squeeze... cioè spremerla nell'apposita provetta. A quanto pare, se con la coltura non rischio falsi negativi, ma solo qualche falso positivo, con la valutazione dei leucociti dovrebbe andare ancora meglio. Già, i leucociti... lo stick urine... ma sarà vero che poi lo stick è così affidabile nella identificazione di una infezione urinaria?

(Il medico si guarda intorno alla ricerca di qualcosa spostando fogli, libri, ricettari ecc.): ...ma dove l'ho messo quel numero di *Area Pediatrica*... riu-scissi mai una volta a essere ordinato e inserire gli articoli più interessanti in una cartella dedicata... e questa cos'è... ma guarda... una cartellina con scritto sopra: Articoli interessanti... mi ero anche dimenticato di averla preparata... ecco *Area Pediatrica*, sì, quello del febbraio 2004². Stefano Miceli Sopo analizza proprio l'argomento stick urine e infezioni delle vie urinarie con una revisione della letteratura e conclude che: se come spesso accade non saremo nelle condizioni di poter raccogliere sterilmente le urine e di analiz-

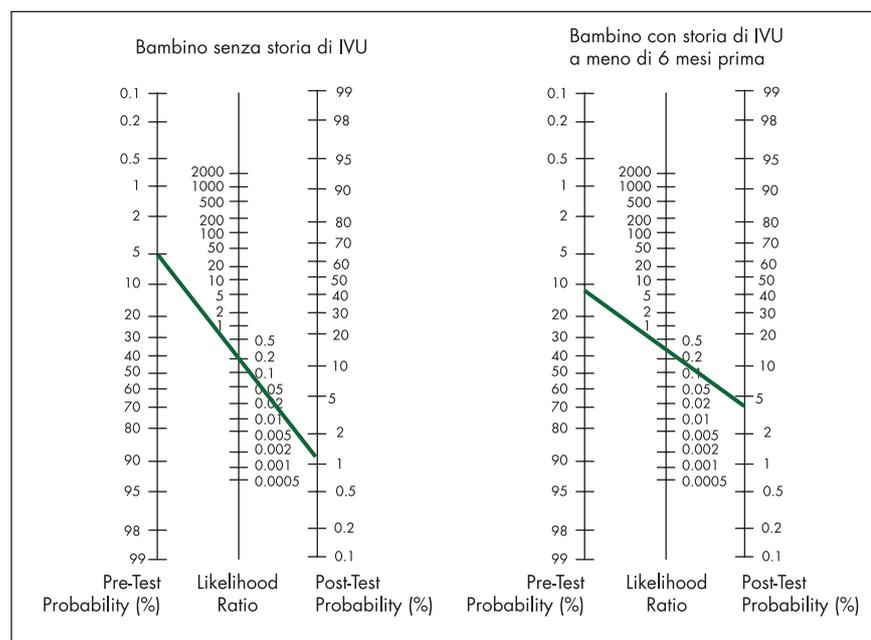


Figura 1. Le variazioni delle probabilità pre-test sulla base del rapporto di verosimiglianza per lo stick urine nella diagnosi di IVU. La prevalenza, diversa nel caso di un bambino che recidiva, determina ancora un 4,4% di probabilità post-test di avere una infezione con stick negativo.

Self help ambulatoriale

zarle al microscopio, il dosaggio a fresco con semplice stick di leucociti e test ai nitriti ci fornisce probabilità post-test sufficientemente buone e accurate per prendere una decisione clinica fondata, bene, bene...e poi...c'è un altro numero di *Area Pediatrica* di qualche mese dopo⁴, dove però viene fatta una precisazione... questo può non valere per bambini che recidivano e che hanno una storia di IVU a meno di sei mesi prima per i quali lo stick non è più sufficiente e quindi è indicata l'urinocoltura.

Infatti, come si può vedere nei diagrammi di Fagan (*Figura 1*), dopo aver calcolato il rapporto di verosimiglianza (indice di accuratezza diagnostica che altro non è che un indice che rapporta sensibilità e specificità fra loro), valutiamo le modifiche dalla probabilità pre-test (prima di aver fatto lo stick) alla probabilità post-test (dopo aver fatto lo stick) e vediamo che in un bambino senza storia di IVU si passa da un 5% (la prevalenza di cui abbiamo già parlato: IVU in bambini 2 mesi-2 anni con febbre da causa sconosciuta) a un 1,1% se lo stick è negativo. Quest'ultimo dato mi permette di essere abbastanza tranquillo sul poter escludere una IVU se lo stick è negativo. Ma il bambino che ha già avuto una IVU negli ultimi 6 mesi, non parte più da una probabilità pre-test del 5%, ma del 12% e con lo stesso valore di rapporto di verosimiglianza, ottengo una probabilità post-test del 4,4%, forse troppa elevata per affidarmi completamente a questo test diagnostico per una patologia così importante.

SCENA TERZA La visita a Margaux

Margaux è sul lettino, si lamenta, piange, ma non vigorosamente.

Dottore (visitando la bambina e pensando fra sé): ...Margaux sta piangendo dall'inizio della visita, ma è più un singhiozzo, un lamento... non mi piace. «Signora, se la chiama mentre dorme, Margaux si sveglia?»

IL PUNTEGGIO DI MCCARTHY

Punteggio	1	2	3
Qualità del pianto	Tono normale o non piange	Singhiozzo o lamento	Debole o iperacuto
Reazione alla visita del medico	Pianto breve o non piange	Piange a scatti	Pianto continuo o scarsa risposta
Variazione dello stato di veglia	Si sveglia subito se stimolato	Si sveglia se stimolo prolungato	Sonno profondo o insonnia
Colorito	Roseo	Estremità pallide o acrocianosi	Pallido o cianotico o marezzato grigio
Idratazione	Cute elastica, mucose umide	Bocca un po' asciutta	Cute ipoelastica, mucose asciutte, occhi infossati
Risposta sociale	Sorride, dà attenzione	Brevi sorrisi, breve attenzione	Non sorride, viso ansioso, non attento

Il punteggio di McCarthy della Yale University per la valutazione del rischio di infezione batterica significativa con batteriemia in bambini con febbre da causa sconosciuta.

Tabella 1

Madre di Margaux: «Sì, sì, ho provato.»

Dottore: «Ha fatto vaccinazioni recentemente?»

Madre di Margaux: «No, abbiamo appuntamento per la trivalente fra 15 giorni.»

Dottore (pensando fra sé e sé): ... guarda, guarda... le estremità un po' pallide, la bocca asciutta, un solo piccolo sorriso alla mamma... potrebbe essere solo una virosi con aumento dell'acetone (ha anche vomitato), ma... e se fosse qualcosa di più significativo?

In un eventuale percorso diagnostico di un bambino con febbre di causa sconosciuta, dovrebbe essere contemplata la valutazione clinica che permetta di stabilire la compromissione dello stato generale. Una Università americana (Yale University) ha proposto un punteggio clinico per questo scopo (*Tabella 1*). Applicandolo a Margaux, si ottiene un punteggio di 12, intermedio, che corrisponde a un rischio di possibile batteriemia del 26% (non indifferente). Se Margaux avesse acquisito un punteggio < 10 (buono stato generale), il suo rischio di batteriemia sarebbe risultato del 3%, mentre a un punteggio oltre 16, sarebbe corrispo-

sto un rischio elevato, del 92%. Il punteggio in questione non pare però offrire una valutazione complessiva molto diversa da una valutazione basata sull'esperienza. La sua sensibilità, inoltre, è intorno all'80% (20% di falsi negativi).

Dottore: «Vede signora, non riesco a trovare a Margaux nulla di francamente patologico: la gola non è infiammata, così come non sono infiammate le membrane timpaniche, il torace è a posto, l'addome è trattabile, non ha segni meningei, però Margaux NON è in un buono stato generale.»

Madre di Margaux: «Sì, anch'io la vedo diversa dal solito.»

Dottore: «Potrebbe essere solo una infezione virale che le ha mosso l'acetone... però vorrei fare due cose: verificare che non si tratti di infezione delle vie urinarie eseguendo uno stick urine e determinare la gravità della situazione attraverso un esame del sangue che richiede solo una puntura dal dito... anche per decidere su una eventuale terapia antibiotica.»

Madre di Margaux: «D'accordo dottore, faccia pure, ma le urine come le raccogliamo?»

Self help e percorso diagnostico di una febbre da causa sconosciuta

Dottore: «Intanto puliamo delicatamente la vulva sempre dall'avanti all'indietro con questo blando disinfettante, poi poniamo questo assorbente di un sistema predisposto, che si chiama Pronturina, fra la vulva e pannolino e aspettiamo massimo mezz'ora... altrimenti cambieremo l'assorbente... nel frattempo preparo pungidito, lancetta e reattivi per eseguire la PCR da qualche goccia di sangue capillare. Sono già almeno 48 ore che Margaux ha la febbre?»

Madre di Margaux: «Sì, quasi... me ne sono accorta ieri mattina... ma le farà male questo prelievo?»

Dottore: «No, con i pungidito indolori non sentirà quasi nulla... non è più come una volta, quando si usavano le lancette manuali...» (pensando

fra sé e sé mentre esegue il prelievo)... ma sarà poi così affidabile questa PCR nell'identificare una infezione batterica significativa?

I dubbi del medico

Il dubbio sull'affidabilità della PCR nella identificazione di una infezione batterica significativa è più che legittimo. Una delle linee guida più autorevoli sulla gestione della febbre di natura da determinare⁵ non riporta la PCR come indice di gravità, ma solo la conta dei globuli bianchi. Negli ultimi anni sono stati pubblicati però diversi lavori sull'argomento, con risultati non sempre univoci.

Proprio nel 2006 è stata pubblicata una revisione della letteratura sull'analisi del possibile utilizzo della PCR nel-

la definizione di una infezione batterica significativa⁶, e le conclusioni sono lo specchio di quello che dovrebbe essere il comportamento quotidiano del medico e cioè una sintesi fra anamnesi, clinica ed esami, dove questi ultimi sono una tessera di un mosaico e non l'elemento fondamentale e indiscutibile del ragionamento diagnostico. Gli Autori infatti concludono che "sulla base delle evidenze pubblicate, si può concludere che un alto valore di PCR può solo suggerire la presenza di una infezione batterica seria. Un singolo valore di PCR dà una probabilità, ma mai una certezza di presenza o assenza di una patologia batterica seria. L'uso della PCR può comunque aiutare il medico nella decisione di ricorrere ad altri accertamenti o di praticare o no terapia antibiotica."

Fra tutti i lavori analizzati nella revisione è interessante un lavoro di Autori svizzeri⁷ che hanno studiato 110 bambini, di età compresa fra 7 giorni e 36 mesi (analizzandone alla fine 99), tutti con febbre superiore a 38 °C senza segni di infezione localizzata. Hanno confrontato PCR, procalcitonina e conta leucocitaria nella previsione di infezione batterica occulta e batteriemia. I loro risultati dimostrano come una PCR oltre 100 sia decisamente predittiva di infezione batterica, ma che con una PCR inferiore a 40 se ne rischia ancora il 10% di probabilità post-test (Figura 2).

Le maggiori critiche a questo lavoro erano incentrate sull'alta probabilità pre-test di infezione batterica occulta (addirittura il 29%). Curiosamente però, come si può notare dal grafico, le peggiori performance nell'identificazione o nell'esclusione di infezione batterica significativa appartenevano alla conta leucocitaria (Figura 2).

SCENA QUARTA

Dottore: «Signora, ho qui il risultato della PCR: 88 mg/l; è piuttosto elevata e penso si tratti di una infezione batterica...»

Madre di Margaux: (ansiosa) «È una cosa grave?».

Dottore: «Non direi, ma credo sia ne-

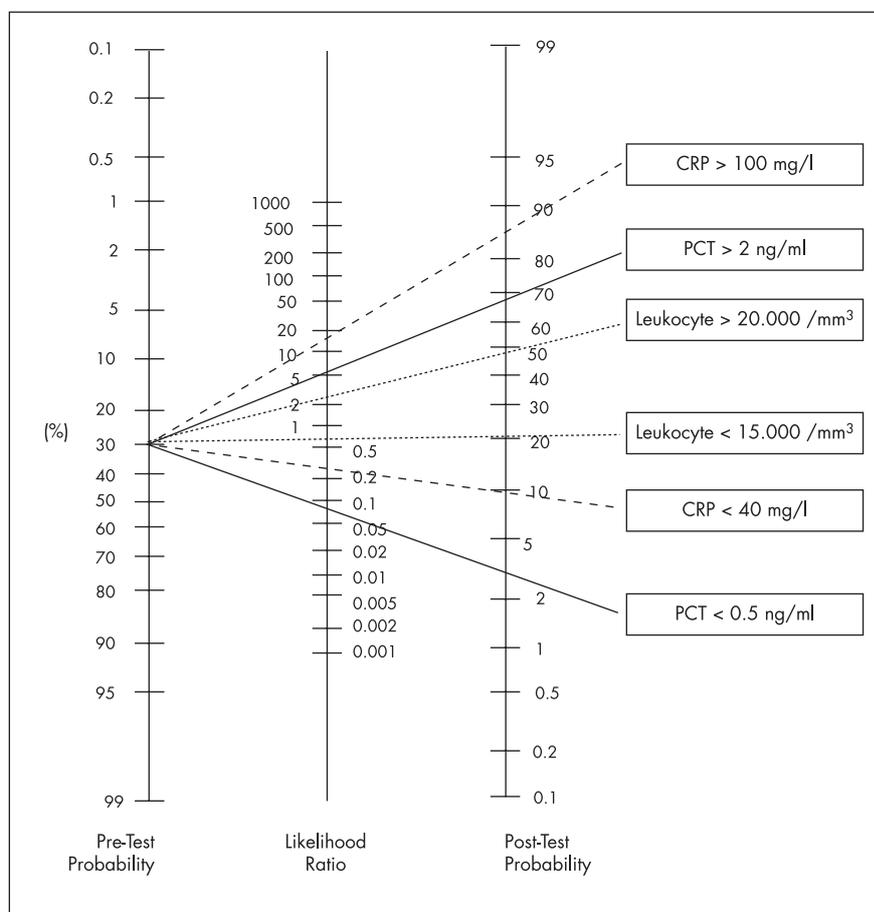


Figura 2. Il diagramma di Fagan con i rapporti di verosimiglianza (RV^+ per i test positivi sopra 1 e RV^- per i test negativi sotto 1) calcolati per PCR, procalcitonina e conta leucocitaria nella diagnosi di infezione batterica occulta in bambini con febbre da causa sconosciuta. Le peggiori performance appartengono alla conta leucocitaria (da voce bibliografica 7, modificata).



Figura 3. Il risultato del Chromostreak con evidenza di crescita di colonie di *Escherichia coli*.

cessario impostare una terapia antibiotica... ma guardiamo se Margaux ha urinato... ecco vede... l'assorbente si è riempito di urina... ora lo inserisco in questa siringa contenuta nella confezione e con il pistone premo e verso l'urina nella provetta. Ora possiamo eseguire lo stick urine e fra 2 minuti avremo la risposta... vede... già si sta colorando intensamente di viola la casella dell'esterasi leucocitaria... penso che Margaux possa proprio avere una infezione delle vie urinarie... inoltre con una piccolissima quantità della stessa urina possiamo anche ese-

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ I test di laboratorio devono essere complementari alla valutazione clinica. Questo deve valere anche per i test rapidi eseguibili ambulatorialmente.
- ❑ L'accuratezza dei test deve essere sempre verificata attraverso le esperienze riportate dalla letteratura medica attraverso una lettura critica e una valutazione sull'applicabilità nella realtà dove si lavora.
- ❑ Gli stick urine si sono dimostrati in grado di fornire risposte valide nella diagnostica delle infezioni delle vie urinarie in caso di primo episodio, ma di non essere completamente affidabili in caso di recidive.
- ❑ La Proteina C reattiva può aiutare il medico nella decisione clinica di sospetto di infezione batterica.
- ❑ La raccolta dell'urina nel bambino piccolo può essere semplificata da sistemi che, assorbendo l'urina, possano poi essere "spremuti" negli appositi contenitori.

guire una urinocoltura con questo sistema, chiamato Chromostreak. Come vede, basta bagnare le sottili punte di plastica attaccate al supporto e reinserirlo nel suo involucro, facendo attenzione che le punte inseminino i due terreni di coltura. Ora mettiamo tutto nell'incubatore a 35-37 gradi e domani avremo la risposta... intanto però le preparo la ricetta e domattina voglio sapere come sta Margaux.»

Il giorno successivo il medico osserva il risultato del Chromostreak e

vede una crescita di una trentina di colonie sui due terreni di coltura e, confrontandone l'aspetto e il colore con la tabella di riferimento, pone la diagnosi di infezione delle vie urinarie da *Escherichia coli* (Figura 3).

Indirizzo per corrispondenza:

Lamberto Reggiani
e-mail: pegaso@fastmail.it

Un approfondimento sul rapporto di verosimiglianza è riportato sulle pagine elettroniche di questo numero (www.medicobambino.com) nella rubrica "Pillole di statistica".

Bibliografia

1. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Pediatr Child Health* 2002;38(4):377-81.
2. Cohen HA, Woloch B, Linder N, Vardi A, Barzilai A. Urine samples from disposable diapers: an accurate method for urine cultures. *J Fam Pract* 1997;44(3):290-2.
3. Miceli Sopo S. È sufficiente l'esame chimico fisico delle urine per fare diagnosi di infezione delle vie urinarie? *Area Pediatrica* 2004;2:13-6
4. Miceli Sopo S. Il rischio di ricorrenza delle infezioni delle vie urinarie. Ovvero, l'importanza della probabilità pre-test. *Area Pediatrica* 2004;3:15-8
5. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for fever of uncertain source in children in 2 to 36 months of age. Cincinnati Children's Hospital Medical Center-Hospital Medical Center, 2000 (revised 2003; reviewed 2006). NGC:003783.
6. Maheswari N. How useful is C-reactive protein in detecting occult bacterial infection in young children with fever without apparent focus? *Arch Dis Child* 2006;91(6):533-5.
7. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112(5):1054-60.