

# Attenzione ai sintomi virali prima di effettuare il test rapido per lo streptococco. Uno studio di coorte

Shapiro DJ, Lindgren CE, Neuman MI, et al.

**Viral Features and Testing for Streptococcal Pharyngitis**

Pediatrics. 2017;139(5). pii: e20163403

*La diagnosi della faringite streptococcica continua ad essere un argomento di dibattito. In questo studio si evidenzia che nei bambini con mal di gola, la probabilità di infezione da SBEA è maggiore se non ci sono caratteristiche di infezione virale e si riduce significativamente all'aumentare del numero di caratteristiche virali. Lo studio ha valutato solo un terzo dei pazienti reclutabili e non ha riportato punteggi specifici come Centor o McIsaac, impedendo così di confrontare gli esiti nei vari gruppi di pazienti. Conferma che nei bambini con mal di gola valutare la presenza di evidenti manifestazioni virali può essere utile per migliorare l'appropriatezza dell'utilizzo dei RADT e portare ad una riduzione dei cicli di terapia antibiotica nei pazienti portatori di streptococco.*

## **Beware of viral symptoms before performing the Rapid Test for Streptococcus. A cohort study**

*The diagnosis of streptococcal pharyngitis is still debated. The study shows that in children with sore throat, the probability of SBEA infection is greater if there are no characteristics of a viral infection and is significantly reduced as the number of viral characteristics increases. The study evaluated only a third of the recruited patients and did not report specific scores such as Center or McIsaac, thus preventing comparisons of outcomes in the various patient groups. It confirms that in children with sore throat, evaluating the presence of a viral manifestations could be useful to improve the appropriateness of the use of RADT. This can lead to a reduction of cycles of antibiotic therapy in patients with streptococcus.*

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Valutare la prevalenza delle caratteristiche virali nei pazienti pediatrici sottoposti a test rapidi per la rilevazione degli antigeni (RADT) per la faringite da Streptococco (GAS) e confrontare la prevalenza di GAS e sensibilità dei RADT nei pazienti con e senza caratteristiche virali. Studio di coorte.

### **Popolazione**

Soggetti dai 3 ai 21 anni con mal di gola che sono stati sottoposti al test rapido di rilevazione degli antigeni (RADT) per la faringite streptococcica (GAS) in un pronto soccorso di un ospedale di terzo livello. Sono stati esclusi i bambini che non erano in grado

di comunicare i propri sintomi, quelli con un punteggio di triage acuto <3 su una scala di 5, coloro che presentavano una malattia cronica (cardiaca, renale o polmonare significativa, ritardo dello sviluppo globale ed immunocompromessi), quelli già valutati per il mal di gola da un medico nelle precedenti 48 ore e quelli con sintomi da più di sette giorni o che hanno ricevuto antibiotici nei sette giorni precedenti.

### **Esposizione**

I bambini sono stati valutati da medici che dopo averli visitati e raccolto l'anamnesi hanno documentato e registrato la presenza di sintomi e segni associati con infezioni di origine virale (tosse, rinorrea, iniezione congiuntivale, ulcere o vescicole al cavo orale).

### **Controllo**

Placebo in un'unica somministrazione per 3 giorni.

### **Outcome/Esiti**

**Primario:** determinare la prevalenza delle caratteristiche virali nei bambini sottoposti a RADT.

**Secondario:** confrontare la prevalenza della GAS in pazienti con e senza caratteristiche virali.

**Terziario:** confrontare la sensibilità dei RADT nei pazienti con e senza caratteristiche virali (calcolato come numero dei pazienti con test rapido positivo diviso il numero di pazienti con coltura positiva: nello studio è stato assunto che tutti test rapidi positivi erano equivalenti alla coltura positiva).

### **Tempo**

Dal 1 Ottobre 2013 al 31 Gennaio 2015.

## **Risultati principali**

Dei 1.069 pazienti selezionati per l'inclusione nello studio, 320 sono stati arruolati. Complessivamente il 63% (IC 95% 57%, 68%) dei bambini presentavano almeno una caratteristica virale e il 30% (IC 95% 25%, 35%) più di una. Le caratteristiche virali maggiormente riscontrate sono state la tosse (49%) e la rinorrea (40%). La rinorrea ha avuto una prevalenza significativa nei pazienti negativi per lo SBEA (44%) rispetto a quelli positivi per lo

SBEA (30%,  $p=0.02$ ). La prevalenza della faringite da GAS era più alta nei pazienti senza caratteristiche virali (42%, IC 95% 33%, 51%) rispetto ai pazienti con caratteristiche virali (29%, IC 95% 25%, 35%) e decresceva significativamente all'aumentare del numero di caratteristiche virali. La sensibilità dei RADS è risultata dell'84% (IC 95% 77%, 91%) e non era significativamente diversa nei pazienti con o senza caratteristiche virali.

## Conclusioni

Un'ampia percentuale dei pazienti testati presentano sintomi che sono coerenti con l'origine virale dell'infezione. Fino a quando non avremo a disposizione un valido metodo per distinguere le vere infezioni da Streptococco dai portatori, è necessario un uso giudizioso dei RADT per evitare un sovratrattamento dei portatori sani.

## Altri studi sull'argomento

Le linee guida per la diagnosi e il trattamento della faringite da streptococco sviluppate dalla società di malattie infettive americane nel caso di sospetta GAS raccomandano l'esecuzione di RADT o coltura in quanto le caratteristiche cliniche da sole non discriminano in modo affidabile tra GAS e faringite virale; anche l'utilizzo di punteggi specifici (Centor, McIsaac) non è sempre sufficiente, di per sé, per definire con sufficiente accuratezza la diagnosi di faringite streptococcica. Quando siano presenti evidenti caratteristiche virali come rinorrea, tosse, ulcere orali o raucedine il test non va effettuato per l'alta probabilità di selezionare portatori di Streptococchi [1]. Le linee guida elaborate dal SIGN al contrario non raccomandano l'utilizzo dei RADT in quanto, seppure alcuni studi abbiano dimostrato una minore prescrizione antibiotica con il loro uso, ritengono per ora ancora insufficienti le prove a loro sostegno e ritengono necessari ulteriori studi per valutare il rapporto costo-beneficio. Consigliano invece l'utilizzo di punteggi specifici come quello di Centor che, seppure non possano determinare una diagnosi precisa, possono aiutare a stimare la probabilità che la faringite sia causata dallo streptococco [2]. Le linee guida regionali dell'Emilia Romagna hanno effettuato una valutazione costo-beneficio delle diverse strategie diagnostiche per scegliere quella più appropriata. L'algoritmo diagnostico-terapeutico proposto prevede che l'esecuzione dei RADT venga legata all'esito del punteggio di McIsaac. Nel caso di punteggio uguale o inferiore a 2 non viene raccomandata l'esecuzione del RADT e la terapia antibiotica, con un punteggio di 5 viene consigliato di iniziare la terapia antibiotica senza eseguire il test, con un punteggio pari a 3-4 la terapia antibiotica viene legata all'esito del RADT [3]. Una revisione sistematica del 2012 ha raccolto 38 articoli allo scopo di valutare i segni e i sintomi predittivi di faringite streptococcica. In bambini di 3-18 anni con mal di gola, la presenza di un rash scarlattiniforme (likelihood ratio [LR], 3.91; IC 95% 2.00, 7.62), le petecchie al palato (LR, 2.69; IC 95% 1.92, 3.77), l'essudato faringeo (LR, 1.85; IC 95% 1.58, 2.16), il vomito (LR, 1.79; IC 95% 1.58, 2.16) e la dolenzia dei linfonodi cervicali (LR, 1.72; IC 95% 1.54, 1.93) sono, nel loro insieme, moderatamente utili per l'identificazione della faringite streptococcica; mentre, se presi singolarmente non hanno efficacia nell'escludere o nell'indirizzare alla diagnosi [4]. Una metanalisi pubblicata nel 2014 ha indagato l'accuratezza diagnostica del RADT rac-

colgiendo a tal scopo 48 studi. La sensibilità e la specificità del RADT sono rispettivamente 0.86 (CI 95% 0.83, 0.88) and 0.96 (CI 95% 0.94, 0.97) [5]; il RADT, per gli autori di questa revisione, può essere utilizzato per una diagnosi accurata della GAS nelle cure primarie senza la necessità di ricorrere alla coltura nei casi negativi nelle zone dove è presente un basso rischio di Malattia reumatica [5]. In una revisione Cochrane del 2016 che ha raccolto 98 studi (101.121 partecipanti) il RADT ha dimostrato una sensibilità del 85.6% (IC 83.3, 87.6) e una specificità del 95.4% (IC 95% 94.5, 96.2); in una popolazione di 1000 bambini con una prevalenza di GAS del 30%, 43 pazienti non saranno rilevati dal test. Gli autori concludono la revisione sottolineando che tra 100 bambini con GAS, 86 verrebbero correttamente rilevati con il RADT mentre 14 verrebbero persi senza ricevere l'antibiotico [6].

## Che cosa aggiunge questo studio

Nei bambini con mal di gola, oltre all'utilizzo dei punteggi specifici che non considerano la totalità dei sintomi legati ad infezioni virali, valutare la presenza di evidenti manifestazioni virali può essere utile per migliorare l'appropriatezza dell'utilizzo dei RADT e portare ad una riduzione dei cicli di terapia antibiotica nei pazienti portatori di streptococco.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** il calcolo della prevalenza di manifestazioni da infezioni virali è stata effettuato solo per i pazienti sottoposti al test rapido, mentre quelli con faringodinia che non hanno eseguito il test sono stati esclusi. I 320 pazienti inclusi nello studio erano solo una frazione dei 1.069 pazienti reclutabili e questo può aver indotto un bias di selezione, mentre l'esclusione dei pazienti con comorbidità ha permesso di rendere più omogeneo il gruppo dei pazienti reclutati. Il campione relativamente ridotto di pazienti reclutati può aver impedito di valutare possibili differenze statisticamente significative nella prevalenza dello SBEA o nella sensibilità del test rapido. In questo articolo non sono disponibili dati su altri sintomi e segni o punteggi specifici (Centor, McIsaac) con la possibilità di confrontare gli esiti nei vari gruppi di pazienti.

**Esiti:** clinicamente rilevanti e di frequente incontro nella pratica ambulatoriale.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione pediatrica studiata, anche se reclutata in un PS di un ospedale di terzo livello, non dovrebbe differire molto da quella afferente a un ambiente di cure primarie. I punteggi di Centor e McIsaac non considerano la totalità dei sintomi di origine virale, per cui una maggiore attenzione alle altre manifestazioni virali potrebbe determinare una selezione più appropriata dei bambini a cui effettuare i RADT, escludendo una più ampia fetta di coloro che hanno una bassa probabilità di avere una GAS.

**Tipo di intervento:** questo studio non porta nuove indicazioni

### Box. I punteggi Centor e Mc Isaac

#### Centor Clinical

I criteri di Centor sono 4:

- Temperatura > 38°
- Assenza di tosse
- Tumefazione dei linfonodi cervicali anteriori
- Tumefazione o essudato tonsillare

Si assegna un punto per ogni criterio. Punteggi di 3 o 4 sono predittivi dell'infezione da SBEA e quindi dell'antibioticoterapia

- 0-1: terapia antibiotica non indicata;
- 2: opportuno effettuare tampone faringeo;
- 3-4: indicata terapia antibiotica.

#### Mc Isaac

Lo score di McIsaac va applicato durante la visita di bambini di età uguale o maggiore a 2 anni con sospetta faringotonsillite streptococcica. Prima di quell'età, la probabilità che la faringotonsillite sia causata da *Streptococcus pyogenes* è bassa.

McIsaac score	Score
Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Assenza di tosse	1
Adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
Tumefazione o essudato tonsillare	1
Età 3-14 anni	1
<b>Totale</b>	0-5

0-2: infezione streptococcica improbabile, non si esegue il tampone, nessun antibiotico.

3-4: opportuno eseguire il tampone faringeo e valutare l'antibioticoterapia in base all'esito.

5: probabilità di infezione da SBEA alta, prescrivere l'antibiotico.

Da voci bibliografiche 3, 7, 8, 9.

utili per la gestione del mal di gola in ambulatorio. I sintomi clinici e l'utilizzo del RADT sono importanti ausilli nell'indirizzare la diagnosi di GAS, ma rimane la consapevolezza del rischio, meglio dire della probabilità, di non trattare bambini con GAS o, invece, trattare con antibiotico bambini semplicemente portatori. Un'altra questione cruciale è identificare l'obiettivo della terapia: la cura dell'infezione o la risoluzione della sintomatologia da una parte, oppure la prevenzione della Malattia reumatica per la quale oggi non abbiamo una stima di prevalenza sul territorio nazionale e linee guida aggiornate basate su prove di efficacia recenti.

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82
2. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. April 2010
3. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Agenzia sanitaria e sociale regionale Regione Emilia-Romagna 2015
4. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012;160(3):487-493.e3
5. Lean WL, Arnup S, Danchin M, et al. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;134(4):771-81
6. Cohen JE, Bertille N, Cohen R, et al. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 4;7:CD010502
7. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239-46
8. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847-52
9. Roggen I, van Berlaer G, Gordts F, et al. Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth. *BMJ Open*. 2013;3(4). pii: e002712

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Gazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia di Maio, Alessandra Sala, Mareta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.