

Identificazione dei fattori di rischio di complicanze e forme severe di morbillo in età pediatrica

Lo Vecchio A, Krzysztofiak A, Montagnani C, et al.

Complications and risk factors for severe outcome in children with measles

Arch Dis Child. Published Online First: 12 January 2019. doi: 10.1136/archdischild-2018-315290

Rubrica *L'articolo del mese*

a cura di *Daniele De Brasi*

Il morbillo è ancora oggi una malattia diffusa nella nostra popolazione. Le complicazioni più gravi si riscontrano nei bambini malnutriti e negli immunodepressi. Uno studio retrospettivo multicentrico osservazionale su bambini ospedalizzati affetti da morbillo ha definito i fattori di rischio di outcome sfavorevole e di complicanze d'organo.

Identification of risk factors for severe outcome and complications in children with measles

Measles is still nowadays a widespread disease in our population. The most serious complications are found in malnourished and immunodeficient children. A retrospective multicentric observational study of hospitalized children with measles defined the risk factors of adverse outcome and organ complications.

Background

Il morbillo è una malattia virale, altamente contagiosa con conseguenze potenzialmente gravi, per il quale è disponibile un vaccino. Per il basso livello di copertura immunologica, recentemente si è assistito ad epidemie di morbillo in territori in cui era considerato debellato. Tra i 5.000 casi riportati in Italia nel 2017, la più alta incidenza si è verificata nei lattanti e bambini di 1-4 anni. È noto che le complicazioni più gravi si riscontrano nei bambini malnutriti e negli immunodepressi, ma i reali fattori di rischio per le forme severe sono state poco studiate.

Scopi

Il gruppo di studio sul morbillo della società italiana di Infettivologia pediatrica (SITIP-MSG) si è prefissato l'obiettivo di investigare i fattori di rischio per forme gravi di morbillo in una popolazione pediatrica su scala nazionale durante una stagione epidemica.

Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico osservazionale su bambini <18 anni con diagnosi clinica e di laboratorio di morbillo negli anni 2016-2017 ricoverati in ospedale. Gli outcome post-infezione sono stati definiti come: dimessi senza sequele, dimessi con sequele, trasferiti per cure intensive, deceduti. I dimessi a domicilio con sequele gravi, quelli trasferiti in Unità di cure intensive e i deceduti sono stati considerati con "outcome severi". Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati significativi.

Risultati

Dei 263 pazienti partecipanti allo studio, ne sono stati arruolati 249. L'età media era di 14.5 mesi, con il 70% dei bambini affetti 0-3 anni. Complicazioni d'organo sono state descritte in 137 bambini (55%), di cui, il 53% con localizzazione alle vie respiratorie, il 6% al fegato, il 3.6% al pancreas, il 2.4% al sistema nervoso centrale e lo 0.4% al miocardio; citopenia delle cellule ematiche è stata riportata in 120 bambini (48.1%), linfocitopenia nel 38.5%, neutropenia nel 22.8% e trombocitopenia di durata compresa tra 3 e 8 giorni nel 16.4%; il 93% dei bambini è stato dimesso senza sequele mentre l'11% con sequele (da encefalite, tromboflebite e procedure); 3 pazienti (1%) hanno necessitato di cure intensive e 3 (1%) sono deceduti per complicanze correlate al morbillo (leucemia con encefalite, CID e insufficienza respiratoria, polmonite con trombocitopenia severa), che hanno determinato un failure multiorgano e quindi il decesso (**Tabella 1**). Dopo le correzioni per età, etnia, presenza di condizioni sottostanti, caratterizzazione dei germi responsabili delle complicanze e marcatori biochimici, solo i valori di PCR, la pancreatite, l'encefalite e la diarrea sono risultate essere significativamente correlate a un outcome sfavorevole. In particolare, un valore di PCR di 2 mg/dL aveva una sensibilità di predizione di gravità dell'esito del 64% ed una specificità del 70%. Bambini con una PCR >2 mg/dL avevano un rischio significativamente maggiore di complicanze d'organo o outcome severo (**Tabella 2**).

Conclusioni

La frequenza di complicanze riscontrate nella popolazione oggetto di questo studio (85%) è risultata significativamente più alta rispetto a quella riportata in un precedente studio territoriale nella popolazione italiana (35%), ma è chiaro che i pazienti ricoverati in ospedale presentano usualmente un quadro clinico più severo. Sono stati identificati 6 casi di encefalite e 3 decessi, con un'incidenza di 1-2 casi/1.000 infezioni. I bambini con encefalite o pancreatite hanno avuto un più alto rischio di outcome severo nell'analisi multivariata, mentre l'età del bambino, patologie sottostanti, trattamenti cronici sorprendentemente non hanno avuto influenza sull'andamento clinico. La trombocitopenia correlata al morbillo ha presentato una prevalenza del 16% contro il 4% di uno studio su pazienti territoriali (incluso la popolazione adulta), mentre si è rilevata una più alta incidenza di linfocitopenia e neutropenia (circa 1/3 dei pazienti). Tuttavia, la linfocitopenia è risultata essere autolimitante, con una durata di 3-8 giorni, senza correlazione con complicanze d'organo o outcome severo. In aggiunta, lo studio ha rilevato che valori di PCR >2 mg/dl presentano una discreta specificità e sensibilità nella predizione

di un outcome sfavorevole o complicanze d'organo di 2-4 volte aumentato. Pertanto, i valori di PCR potrebbero essere utilizzati dai pediatri del territorio per l'identificazione di bambini a rischio di sviluppare forme più severe e per suggerirne il ricovero ospedaliero.

Commento

Lo studio ha l'obiettivo di definire i fattori di rischio di forme di morbillo a prognosi meno favorevole nella popolazione pediatrica. Per fare ciò sono stati analizzati bambini ricoverati in ospedale che usualmente presentano forme più severe di malattia. Dallo studio risulta un'associazione delle forme ad outcome più sfavorevole con la presenza di diarrea, di pancreatite, di encefalite e con valori di PCR >2mg/dl. Non sono associati a forme più severe l'età al ricovero, le patologie croniche sottostanti, le alterazioni ematologiche, il genotipo virale. La popolazione dello studio appare sufficiente come numero. Anche i criteri di arruolamento ed esclusione sono adeguati. Il primo dato che balza all'attenzione è l'alta percentuale di bambini ricoverati per morbillo non vaccinati: 210/249 (84.3%). Situazione prevedibile ma che deve destare preoccupazione e che dimostra ancora una volta (se ce ne fosse bisogno) che non vaccinare i bambini per morbillo significa esporli ad una malattia dalle complicanze non infrequenti e talora severe. Il secondo dato è l'età media dei ricoverati piuttosto bassa: 14.5 mesi. Questo dato è facilmente spiegabile dalla preoccupazione che desta la patologia nei bambini più piccoli, anche se l'età non appare correlata alla severità della forma, almeno nell'ambito dei bambini ricoverati. Diversa appare la situazione sul territorio dove la maggior parte degli affetti sono soggetti >15 anni (anche se l'incidenza maggiore resta nell'età 0-4 anni), come risulta da un recente lavoro sempre italiano sul tema [1]. Tra le condizioni correlate ad outcome sfavorevole risulta la diarrea: questo dato, ai limiti della significatività, potrebbe favorire un effetto peggiorativo dello scompenso idroelettrolitico e metabolico che a sua volta determinerebbe un aggravamento del quadro clinico e una predisposizione alle complicanze. Più facilmente comprensibile è la severità correlata alla complicanza pancreaticata (piuttosto rara) che determina di per sé un quadro severo e, ancor di più, l'encefalite, complicanza sicuramente molto grave ed a prognosi sfavorevole. Qualche considerazione va fatta sulla correlazione tra severità dell'outcome e valori di PCR >2mg/dl. Gli autori suggeriscono che per tali valori di PCR sarebbe raccomandabile il ricovero ospedaliero, o almeno considerarlo con attenzione. Questo punto sembra discutibile: anche se valori più elevati di PCR correlano con patologie più severe, sembra quantomeno problematico proporre un prelievo per PCR nei bambini affetti da morbillo in un ambiente di cure primarie per valutarne l'outcome, laddove invece è la clinica che deve guidare la gestione del paziente.

1. Filia A, Bella A, Del Manso M, et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 - what is making elimination so difficult? Euro Surveill. 2017;22(37). pii: 30614

Tabella 1. Complicazioni ed esiti clinici in 249 bambini ricoverati in ospedale per morbillo

Qualsiasi complicanza - n. (%)	207 (83.1)
Complicanze d'organo - n. (%)	137 (55.0)
. Diarrea	57 (22.9)
. Polmonite	58 (23.3)
- Polmonite lobare	39 * (15.7)
- Polmonite interstiziale	31 * (12.4)
. Laringite	32 (12.8)
. Insufficienza respiratoria e necessità di ossigenoterapia	24 (9.6)
. Otite media acuta	18 (7.2)
. Epatite	15 (6.0)
. Iperplasia nodulare diffusa	12 (4.8)
. Pancreatite	9 (3.6)
. Encefalite	6 (2.4)
. Tromboflebite	3 (1.2)
. Miocardite	1 (0.4)
Coinvolgimento ematologico	
. Qualsiasi cellula ematica, citopenia - n. (%)	120 (48.1)
. Trombocitopenia - n. (%)	41 (16.5)
. Mediana della durata della trombocitopenia (IQR)	3
. Valore inferiore dei trombociti (SD)	85.7 (59.5)
. Leucopenia - n. (%)	101 (40.6)
. Mediana della durata della linfadenopatia (IQR)	4
. Livello inferiore di leucociti (SD)	3.066 (1.529)
. Neutropenia - n. (%)	57 (22.9)
. Mediana della durata della neutropenia (IQR)	4
. Livello inferiore di neutrofili (SD)	1041 (482)
. Linfocitopenia - n. (%)	96 (38.5)
. Durata mediana della linfocitopenia (IQR)	4.5 (4)
. Livello inferiore di linfociti (SD)	1.244 (772)
Outcome - n. (%)	
. Dimessi senza sequele	231 (93.1)
. Dimessi con sequele	11 (4.4)
. Necessità di assistenza in unità di terapia intensiva	3 (1.2)
. Morte	3 (1.2)

Per corrispondenza
dandebrasi@gmail.com

Tabella 2. Analisi di regressione logistica univariata e multivariata per esiti clinici severi

Fattori di rischio per outcome severo *	OR grezzo (IC 95%)	Valore di p	OR corretto (IC 95%) °	Valore di p
Età	1.00 (0.99, 1.02)	0.24		
Qualsiasi condizione cronica	2.13 (0.65, 6.98)	0.21		
Qualsiasi complicazione d'organo	6.70 (1.49, 29.9)	0.01	1.28 (0.13, 11.9)	0.82
Qualsiasi complicazione ematologica	0.74 (0.27, 2.02)	0.56		
Polmonite	1.87 (0.66, 5.32)	0.23		
Otite acuta	0 (NA)	0.99		
Laringite	2.23 (0.68, 7.32)	0.18		
Encefalite	7.53 (1.27, 44.5)	0.02	7.02 (1.05, 46.8)	0.04
Miocardite	0 (NA)	1.00		
Pancreatite	8.01 (1.80, 35.4)	0.00	9.19 (1.69, 50.0)	0.01
Epatite	1.01 (0.12, 8.20)	0.99		
Diarrea	3.30 (1.21, 9.00)	0.02	3.07 (0.95, 9.92)	0.06
Insufficienza respiratorio e O2 terapia	2.14 (0.56, 8.06)	0.26		
Iperplasia nodulare diffusa	0 (NA)	1.00		
Tromboflebite	7.01 (0.64, 83.8)	0.11		
Leucopenia	1.02 (0.37, 2.7)	0.96		
Trombocitopenia	2.32 (0.77, 6.99)	0.13		
Neutropenia	1.41 (0.47, 4.2)	0.52		
Linfocitopenia	1.44 (0.53, 3.89)	0.46		
Valore PCR	1.1 (1.03, 1.17)	0.00	1.1 (1.01 to 1.19)	0.028
Genotipo virale	0 (NA)	0.99		

* Outcome composto, incluso complicazioni d'organo permanenti, necessità di assistenza intensiva o decesso.

° Nell'analisi multivariata, il rischio di scarso esito è stato aggiustato per età, sesso, etnia, presenza di patologie croniche sottostanti e tutte le variabili che hanno presentato $p < 0.1$ nell'analisi univariata.

PCR, proteina C reattiva; NA, non assegnabile.