- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

[TUTTO SU]

Tubercolosi: una malattia del passato tornata d'attualità

Una malattia antica ma molto attuale, la tubercolosi va inserita tra le possibili diagnosi differenziali di molti quadri clinici, sebbene la diagnosi non sia sempre agevole, soprattutto nei bambini.

Vedi anche ... PAG. 81

Silvia Garazzino, Clara Gabiano, Carlo Scolfaro, Pier-Angelo Tovo
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino; Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Introduzione

La tubercolosi (TB) è una malattia nota da millenni: le prime evidenze di TB nell'uomo risalgono a mummie egiziane di più di 4000 anni fa. Nonostante sia una malattia ben conosciuta, trattabile e prevenibile, la TB non rappresenta affatto un problema sanitario confinato nel passato, ma un fenomeno estremamente attuale, tanto da essere ancora una delle principali cause di morte a livello mondiale. I grandi flussi migratori, la pandemia di HIV e l'emergenza di ceppi resistenti ai farmaci sono fra i fattori che hanno maggiormente contribuito al ritorno dell'emergenza della TB in ogni zona geografica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

I numeri

Si stima che 1/3 della popolazione mondiale sia stata infettata da *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e che ogni anno circa 9,6 milioni sviluppino una TB attiva, con esito infausto in circa un milione e mezzo.[1] L'entità della problematica nei bambini è incerta, specie nei paesi a risorse limitate, dove il contributo della malattia alla mortalità nei primi anni di vita è sicuramente sottostimato. Secondo l'OMS, nel 2012 su 530.000 bambini infetti ci sono stati 74.000 decessi.

In Italia la situazione epidemiologica è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale (con tassi <10 casi/100.000 abitanti) e dalla concentrazione in alcuni gruppi a rischio. Nel decennio 2005–2014 su una media di 4300 casi annuali di TB notificati si è osservato un costante aumento tra 'cittadini non italiani' (dal 44% del 2005 al 66% del 2014), soprattutto fra giovani adulti. Da notare che il 40% dei soggetti di nazionalità straniera si ammala di TB durante i primi due anni dall'arrivo in Italia.[2]

A sottolineare il drammatico riemergere del problema TB in ambito pediatrico nel nostro Paese, ricordiamo che a fine anni '80 era eccezionale fare diagnosi di TB fra i bambini ricoverati presso il nostro Ospedale (l'argomento era tacitamente scomparso dalle domande di esame a studenti e specializzandi in Pediatria), mentre nel corso dell'ultimo anno abbiamo ricoverato 18 bambini per diverse forme di TB. Nel biennio 2010–2012 sono stati diagnosticati 554 casi di TB attiva in 27 centri pediatrici italiani.[3]

Che cos'è la TB?

La TB è una malattia infettiva causata dal *M. tuberculosis*. La trasmissione è interumana ed avviene tramite l'emissione (con tosse, starnuti, eloquio) di piccole particelle acquose contaminate (*droplet*) da parte di persona con malattia attiva a livello respiratorio. I droplet possono rimanere sospesi nell'aria e restare contagiosi per ore a seconda delle condizioni ambientali. Non tutte le persone esposte al *M. tuberculosis* si infettano e non tutte le infezioni provocano malattia.[4]

L'infezione inizia quando un numero sufficiente di micobatteri raggiunge gli alveoli polmonari, dove vengono fagocitati dai macrofagi locali. Contrariamente ai comuni piogeni, grazie alla caratteristica della loro parete, i mico- →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

batteri riescono però a sopravvivere e replicarsi anche all'interno dei fagociti, che, per riuscire a debellarli, necessitano del supporto dell'immunità cellulare. Per richiederne l'intervento, i macrofagi esprimono sulla loro superficie antigeni micobatterici riconoscibili dai linfociti T, i cui cloni specifici si espandono. Nel corso di qualche settimana si originano molti linfociti T effettori che in seguito al contatto con l'antigene rilasciano fattori, quali l'interferon gamma (IFN-γ), che, legandosi ai recettori sui macrofagi, ne causano una potente attivazione. Il risultato è che questi riescono a digerire meglio i batteri fagocitati. Il rilascio di citochine da parte dei linfociti T specifici conduce anche alla formazione del tipico granuloma (Figura 1): monociti circolanti sono richiamati nella sede di infezione, unitamente ai fagociti locali che vengono attivati e trasformati in cellule epitelioidi e nelle tipiche cellule giganti multinucleate. Al centro, la morte cellulare si traduce in aree di necrosi caseosa, mentre in periferia i fibroblasti costruiscono un anello fibroso che limita l'eventuale diffondersi all'esterno di germi di sortita. Nel soggetto immunocompetente i micobatteri, trasportati dai fagociti locali, raggiungono i linfonodi regionali, dove vengono bloccati con formazione del cosiddetto complesso primario (focus di Ghon). Se la risposta immune, specie cellulare, è inadeguata, l'infezione non viene arginata, ma può diffondersi per via ematica e generare quadri gravi (miliare, meningite). Va sottolineato che anche in soggetti immunocompetenti i micobatteri non vengono sempre totalmente eliminati all'interno del granuloma; una loro peculiarità è che possono diventare dormienti e configurare un'infezione latente. Questa può rimanere tale per tutta la vita, ma in caso di riattivazione endogena i micobatteri tornano a replicarsi, con conseguente insorgenza di lesioni secondarie della malattia sia polmonari che a carico di vari organi ed apparati (linfonodi periferici, reni, SNC, ossa).

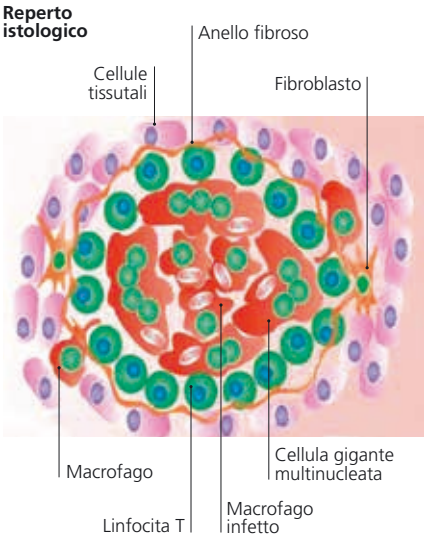

Figura 1. Illustrazione schematica del granuloma tubercolare.

Riassumendo, in seguito all'infezione tubercolare e alla sua evoluzione, si configurano due condizioni.

La TB latente, che si contraddistingue per la presenza di germi nell'organismo, senza però segni di attività, quindi di sintomatologia e di contagiosità, in quanto il sistema immune riesce a tenere sotto controllo l'infezione. Questa può rimanere latente, ma anche progredire verso forme attive sia in tempi brevi che dopo anni. Solo il 5–10% degli adulti infetti immunocompetenti sviluppa una TB attiva nel corso della vita. In alcuni soggetti il rischio di progressione è maggiore: tra questi rientrano i bambini <5 anni (Tabella 1), specie <2. Poiché soggetti con TB latente rappresentano potenziali futuri malati, essi costituiscono il target primario delle strategie di prevenzione e controllo della TB. Una volta diagnosticata, la TB latente è infatti spesso meritevole di trattamento farmacologico specifico, che permette di prevenire la sua progressione, sia nel breve che nel lungo termine.

La TB attiva si contraddistingue per la replicazione dei micobatteri nell'organismo, con conseguente danno tessutale ed eventuali sintomi o segni. In caso di localizzazione al tratto respiratorio la malattia è spesso contagiosa.

Tabella 1. Fattori di rischio per la progressione dell'infezione tubercolare a malattia attiva.

Età < 5 anni
Infezione da HIV
Terapie immunosoppressive
Immunodeficit primari
Patologie croniche (quali diabete, insufficienza renale cronica, neoplasie, leucemie, silicosi)
Obesità
Gastrectomia o bypass digiuno-ileale
Abuso di sostanze, alcool, fumo

Le peculiarità del bambino

La caratteristica vulnerabilità alla TB del bambino piccolo riflette l'immaturità del suo sistema immune, soprattutto le carenze dell'immunità T-mediata. Oltre il 90% dei bambini piccoli infetti sviluppa malattia attiva: la progressione avviene entro 12 mesi, motivo per cui in un lattante asintomatico infetto si parla di 'finestra di rischio' legata all'infezione primaria più che di TB latente in senso stretto. Il rischio massimo si osserva sotto i 2 anni, quando predominano

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

Oltre il 90% dei bambini piccoli infetti sviluppa malattia attiva e la progressione avviene entro 12 mesi. In un lattante asintomatico infetto si parla di 'finestra di rischio' legata all'infezione primaria.

le forme linfonodali polmonari o disseminate. Il rischio di progressione si riduce dai 5 ai 10 anni, per poi risalire in epoca prepubere, con parallelo aumento delle forme polmonari tipiche dell'adulto, croniche ed altamente contagiose (Tabella 2).[5]

Manifestazioni cliniche della TB nel bambino

Queste sono spesso aspecifiche, soprattutto nella prima infanzia. Sintomi frequenti includono inappetenza, astenia e febbre prolungata.

Forme polmonari

Il coinvolgimento delle vie aeree e delle strutture intratoraciche comprende un ampio spettro di quadri clinici; può essere presente tosse non responsiva agli usuali trattamenti.

- **Focus di Ghon**: è l'espressione dell'infezione primaria; il complesso primario è costituito da focus parenchimale, adenopatia satellite e stria linfangitica interposta. Rimane per lo più asintomatico e tende ad evolvere verso la guarigione spontanea; spesso è difficile da cogliere alla radiografia polmonare. Raramente può complicarsi con cavitazioni o dar luogo a disseminazione intrabronchiale.
- **Malattia linfonodale**: i linfonodi peri-ilari e/o paratracheali in seguito all'infezione primaria vanno incontro a necrosi caseosa, con organizzazione granulomatosa e possibile calcificazione. L'ingrossamento dei linfonodi coinvolti può determinare una compressione delle vie aeree contigue (con conseguente *air-trapping*) sino ad ostruzione parziale o totale delle stesse, o comprimere altre strutture limitrofe (nervo frenico, esofago, dotto toracico). Tipica nel bambino è la sindrome del lobo medio, ovvero atelectasia polmonare causata da compressione dei linfonodi ilari sul bronco lobare medio. La compressione delle vie aeree può manifestarsi con respiro sibilante (*wheezing*) e/o dispnea e richiedere terapia cortisonica per 'sgonfiare' i linfonodi.
- **Polmonite**: il quadro deriva dal prevalente interessamento parenchimale, specie a livello dei segmenti apicali e posteriori del lobo superiore e/o del segmento posteriore del lobo inferiore. Contrariamente all'evoluzione rapida delle pol- →

Tabella 2. Peculiarità della TB nei bambini rispetto agli adulti (liberamente modificata da Marais BJ[5]).

	Bambini	*Adulti*
Epidemiologia	Problema di entità considerevole ma difficilmente quantificabile. Scarsa consapevolezza a livello sanitario.	Problema di entità considerevole e ben quantificato. Buona consapevolezza.
Strategia sanità pubblica	Raramente considerati come prioritari dai programmi nazionali di controllo della TB	Principale target nei programmi di prevenzione e controllo
Localizzazione principale	Linfonodi intratoracici	Parenchima polmonare
Contagiosità	Paucibacillifera/bassa contagiosità	Alta carica batterica/alta contagiosità
Rischio di progressione di malattia	Variabile; elevato nei bimbi piccoli	Relativamente basso
Profilassi a seguito di esposizione a TB	Meritevole in bimbi < 5 anni e in immunodepressi	Di valenza limitata (eccetto immunodepressi)
Studi microbiologici	Difficoltà nel raccogliere campioni respiratori adeguati; esami microbiologici spesso negativi	Escreato facilmente ottenibile/ frequente conferma microbiologica
Prognosi	Possibile esito sfavorevole se diagnosi tardiva (specie forme meningee e miliari)	Esito favorevole (specie con adeguato e tempestivo trattamento)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

Tabella 3. Principali differenze tra adeniti da micobatteri non-tubercolari e quelle sostenute da *M. tuberculosis*.

	Micobatteri non-tubercolari	*Tubercolosi*
Età	< 4 anni	Tutte
Sede	Sottomandibolare Laterocervicale anteriore Preauricolare	Cervicale posteriore
	Unilaterale (80–90%)	Bilaterale (25%)
Sintomi associati	No	Febbre, astenia
Positività PPD	20–60% (5–10 mm)	> 80% (> 10 mm)
IGRA	Negativo*	Positivo
Rx torace	Normale	Patologico (35-60%)

*Tranne *M. kansasii, M. flavescens, M. szulgai, M. marinum.*

moniti sostenute dai comuni piogeni, il decorso è più lento, anche se talora l'esame obiettivo e gli esami ematochimici possono avere caratteristiche simili. Nei bambini più grandicelli sono possibili la cavitazione e la diffusione endobronchiale, come tipicamente avviene in adulti. Le immagini radiologiche possono essere alquanto suggestive (vedi relativo capitolo di questo volume a pag. 81). Presentiamo il caso di una lattante di 11 mesi nata in Italia da genitori moldavi e ricoverata con diagnosi di polmonite. Segnalati numerosi episodi febbrili nel mese precedente, trattati con cicli di antibiotici su indicazione del curante. Dopo un primo accesso in Pronto soccorso e prescrizione di terapia antibiotica domiciliare, la bambina viene ricoverata per il persistere della febbre e il riscontro radiografico di addensamento polmonare medio-basale dx non rilevato all'E.O. Gli esami documentano anemia (Hb 7 g/dl) microcitica, GB 23.780/mcl, PCR 30 mg/L (vn <10) e VES 48 mm/h. La terapia antibiotica e.v. ad ampio spettro porta ad un rapido e persistente sfebbramento, ma all'RX torace di controllo il focolaio polmonare risulta più esteso. Ci viene trasferita ed esegue intradermoreazione di Mantoux che risulta francamente positiva così come il test IGRA. Nonostante non siano riportati contatti a rischio e 3 aspirati gastrici non rivelino la presenza di micobatteri, viene instaurata terapia specifica con 4 farmaci. Dopo due mesi di terapia l'addensamento polmonare risulta pressoché invariato, come spesso capita nelle forme tubercolari: mentre, infatti, la risposta clinica alla terapia è generalmente rapida, con pronta remissione di febbre e/o altra sintomatologia, il quadro radiografico si modifica lentamente. Dopo altri 4 mesi di terapia con 2 farmaci si osserva una completa detersione della lesione. In sintesi, questo caso dimostra che sotto le mentite spoglie di una 'banale' polmonite può in realtà celarsi una TB, anche senza apparenti fattori di rischio.

- **Versamento pleurico o pericardico**: l'interessamento della pleura e/o del pericardio innesca un versamento essudativo di colore paglierino, ricco di fibrina e linfociti. È espressione di una reazione di ipersensibilità dell'ospite verso i prodotti del micobatterio. L'eccessiva fibrosi conseguente al versamento pericardico può esitare in pericardite costrittiva.
- **Forma miliare** (disseminata): la disseminazione dei germi è frequente in seguito all'infezione primaria, ma è per lo più asintomatica e raramente provoca disturbi. Fanno eccezione i bambini sotto i 2-3 anni di età e i soggetti immunocompromessi. Tipici segni all'Rx torace sono lesioni miliari distribuite bilateralmente, in modo diffuso, specie alla periferia. I sintomi dipendono dall'entità della disseminazione,

Una diagnosi di TB necessita di un'anamnesi familiare e personale accurata, un esame obiettivo, test immunologici ad hoc ed esami batteriologici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

ma spesso includono febbre, malessere e dispnea progressiva. Da notare che la TB disseminata può originarsi senza segni caratteristici. I parametri di flogosi sono alterati e spesso compare leucocitosi neutrofila.

Manifestazioni extra-toraciche

Possono interessare virtualmente ogni organo e apparato. Le più frequenti includono le seguenti.

- **Linfoadeniti** (prevalentemente cervicali). Sono la forma più frequente di localizzazione extratoracica nel bambino. Il decorso è subacuto: i linfonodi coinvolti si ingrossano gradualmente, sono duri, poco dolenti; dopo alcune settimane la cute sovrastante si arrossa e nei giorni successivi inizia ad apprezzarsi palpatoriamente la colliquazione centrale, che esiterà in un tragitto fistoloso con drenaggio del materiale necrotico (scrofulo). La diagnosi differenziale va posta con altre linfoadeniti subacute da germi intracellulari formanti granulomi, quali i micobatteri atipici (Tabella 3) o la Bartonella.
- **Meningite tubercolare**. Trattasi della manifestazione più grave di TB in età pediatrica. È più frequente sotto i 3 anni di età. Può esordire con sintomi aspecifici, quali febbre, malessere, cefalea (nei bimbi più grandi), seguiti dai tipici segni e sintomi di irritazione meningea e dai segni neurologici focali. La sintomatologia è espressione del denso essudato che si accumula alla base cranica, con conseguente paralisi dei nervi cranici, specie oculomotori, e/o della vasculite cerebrale, con esiti in ischemia/infarto cerebrale (elementi caratteristici alle indagini neuro-radiologiche). La rachicentesi mostra un liquor limpido, a pressione moderatamente aumentata, con modica pleiocitosi a predominanza linfocitaria, ipoglicorrachia marcata (<50 mg/dL), lieve proteinorrachia (100–300 mg/dL) e presenza di fibrina (che caratterizzata la formazione del reticolo del Mya). La coltura in terreni specifici è diagnostica nell'80% dei casi.
- **TB genitourinaria**. Il rene è uno degli organi più colpiti nelle forme extrapolmonari. L'infezione determina quadri cronici che possono progredire anche dopo decenni di inattività. Un piccolo focolaio corticale può allargarsi e distruggere gran parte del parenchima renale, con sovvertimento della forma del rene. A livello della pelvi può svilupparsi una pielonefrite cronica. Fra i segni va ricordata la tipica piuria acida, oltre all'ematuria; possibile dolore lombare.
- **TB osteoarticolare**. Generalmente interessa la colonna vertebrale (corpo vertebrale e secondariamente disco intervertebrale) o le apofisi delle ossa lunga. Il decorso varia da forme rapidamente progressive a forme a lenta evoluzione. L'interessamento articolare determina un'artrite cronica, più frequente a carico delle grandi articolazioni.
- **Peritonite tubercolare**. Il coinvolgimento peritoneale può tradursi in una semplice dolenzia addominale o dar luogo a quadri che simulano una peritonite batterica acuta. Presentiamo un caso clinico esemplificativo. Un bimbo di 3 anni e mezzo di origine marocchina viene trasferito presso il reparto di Chirurgia del nostro Ospedale da struttura periferica dove era ricoverato da due giorni per importante dolore addominale (peggiorato nel corso di settimane), febbre ed astenia. All'E.O.: addome espanso, dolente alla palpazione con segni di peritonismo. Gli esami ematochimici mostrano modesto aumento dei neutrofili, VES e PCR, procalcitonina negativa. All'ecografia e alla TC dell'addome si evidenzia liquido libero peritoneale ed ispessimento del peritoneo parietale. Pur mantenendo la terapia antibiotica impostata, si esegue laparoscopia esplorativa, che mette in evidenza granulomi caseosi. All'anamnesi mirata risulta che la mamma sta assumendo da più di un anno terapia specifica per TB ossea. Sottoposto ad intradermoreazione di Mantoux e a test IGRA risulta positivo ad entrambi. Viene quindi intrapresa terapia con 4 farmaci, unitamente a breve ciclo di terapia cortisonica. L'esame istologico confermerà il sospetto di peritonite tubercolare, mentre PCR darà esito negativo. Le condizioni del paziente sono progressivamente migliorate, con sfebbramento a partire dalla 5° giornata di terapia, ripresa dell'alimentazione e addome meno dolente. Dopo 2 mesi la terapia viene ridotta a 2 farmaci (con il supporto di quadri ecografici favorevoli), somministrati per altri 10 mesi.

Come si diagnostica

La diagnosi di TB attiva scaturisce generalmente dalla combinazione di rilievi clinici, radiologici, laboratoristici ed eventualmente istopatologici, com- →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

Tabella 4. Dimensioni dell'infiltrato per considerare positiva l'intradermoreazione di Mantoux in diverse condizioni.

> 5 mm	*> 10 mm*	*> 15 mm*
• Contatti recenti con caso di TB bacillifera • Rx torace con segni di antecedente TB • Soggetti con infezione da HIV • Immunodepressi	• Bambini < 4 aa • Soggetti < 18 aa esposti ad adulti inclusi in categorie ad alto rischio • Soggetti provenienti da area endemica per TB • Uso di sostanze per via iniettiva • Lavoro in aree ad alto rischio e laboratoristi • Condizioni di rischio per progressione di TB	• Chiunque (incluse persone senza fattori di rischio per TB)

patibili con la malattia, senza trascurare l'importanza dei fattori epidemiologici.[6,7] I passaggi cardine per giungere ad una corretta diagnosi sono i seguenti.

- Un'approfondita **anamnesi familiare e personale** con particolare attenzione ai sintomi riferiti, ai fattori di rischio per TB (specie esposizione a paziente con TB bacillifera), a pregressa TB e relativi trattamenti. La maggioranza dei bambini affetti da TB giunti alla nostra osservazione aveva uno o entrambi i genitori di origine straniera, il caso indice era spesso un familiare o un conoscente o comunque parte della collettività frequentata; d'altra parte l'attuale diffusione della malattia ne giustifica il riscontro anche in famiglie italiane prive di fattori di rischio.
- Un accurato **esame obiettivo**.
- **Test immunologici** mirati. Questi rilevano che il soggetto ha incontrato il micobatterio e ha montato una risposta cellulare specifica; non sono invece in grado di discriminare l'infezione latente da quella attiva. Vi sono due tipi di test:
  - *l'intradermoreazione di Mantoux* consiste nell'inoculo a livello dell'avambraccio di 5UI di PPD (purified protein derivative). La lettura dell'eventuale reazione cutanea avviene a distanza di 48-72h e deve essere eseguita da personale competente. L'interpretazione del test si basa sul diametro dell'infiltrato, indice della risposta T-linfocitaria (non dell'area di arrossamento!); deve inoltre tener conto dei fattori di rischio del paziente (Tabella 4);
  - *gli IGRA* (*Interferon Gamma Release Assays*) sono test su sangue che misurano la reattività dei linfociti T del soggetto agli antigeni del *M. tuberculosis*. Se hanno memorizzato il contatto con il germe, una volta stimolati in vitro con antigeni specifici i linfociti T rilasciano IFN-γ, che viene rilevato e quantificato dal test. Un test positivo indica una probabile infezione (un test indeterminato attesta che il risultato non è attendibile). Gli IGRA al momento non sono sostitutivi del PPD nei bambini e, come il PPD, non possono escludere con certezza un'infezione tubercolare. In alcune condizioni possono essere usati per aumentare sensibilità e specificità delle indagini. Sono ad es. utili per testare bambini immigrati che, se vaccinati nel paese d'origine verso la TB, risultano positivi all'intradermoreazione di Mantoux.[8]
- **Esami batteriologici**. La dimostrazione diretta del micobatterio tubercolare nei campioni biologici (generalmente respiratori) include l'identificazione all'esame microscopico di bacilli alcool-acido resistenti, l'analisi molecolare tramite amplificazione degli acidi nucleici e l'esame colturale (con possibile antibiogramma). Nei bambini infetti l'esame microscopico ha bassa sensibilità, poiché (soprattutto i più piccoli) sono spesso paucibacillari. In analogia, anche le colture sono spesso negative rispetto agli adulti. La raccolta di campioni respiratori nei bimbi non in grado di espettorare è spesso problematica, ma gli aspirati gastrici (vanno ottenuti 3 campioni mattutini prima di iniziare la terapia), l'escreato indotto o il lavaggio broncoalveolare (in casi selezionati) sono alternative percorribili. La PCR ha dimostrato performance simili agli adulti: eccellente specificità, mentre la sensibilità non è ottimale; nella nostra esperienza non è inusuale trovare PCR negative su campioni ottenuti da bambini le cui colture sono poi risultate positive.

Quale significato attribuire ad un test di screening positivo

Abbiamo detto che lo screening per TB avviene tramite l'esecuzione del PPD e/o di un IGRA. Diversa, però, è l'interpretazione del test a seconda della motivazione che ha portato ad effettuarlo (es. screening a seguito di immigrazione o adozione, esposizione a caso di TB, segni o sintomi compatibili con malattia tubercolare). Infatti, un'infezione da *M. tuberculosis* identificata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

Tutti i bambini <5 anni o immunodepressi dovrebbero ricevere trattamento profilattico a seguito di un'esposizione, così come tutti i bambini con infezione latente documentata.

nell'ambito di programmi di screening per immigrazione/adozione da area endemica ha maggior probabilità di indicare un'infezione di vecchia data, con basso rischio di progressione. Viceversa, un'infezione rilevata da indagini eseguite per esposizione a caso con TB è spesso recente, e quindi ad alto rischio di progressione. L'età del bambino è un elemento cruciale: in un lattante esposto un'alterazione, pur asintomatica, all'Rx torace suggerisce la prescrizione di un trattamento per TB attiva.

Poiché immediatamente dopo l'infezione esiste un 'periodo finestra' di 8–10 settimane all'interno del quale i test immunologici possono risultare negativi, i soggetti esposti vanno ritestati al termine di tale periodo.

Tutti i bambini <5 anni o immunodepressi dovrebbero ricevere trattamento profilattico a seguito di un'esposizione, così come tutti i bambini con infezione latente documentata: nel primo caso la profilassi consiste nella somministrazione di isoniazide per la durata del periodo finestra, nel secondo (TB latente) si somministra isoniazide per 6–9 mesi (sono però utilizzabili schemi abbreviati con due farmaci).

Quando pensare alla TB in diagnosi differenziale

La chiave per far diagnosi di TB è pensare alla TB. Trattandosi, infatti, di patologia non comune, spesso ci si dimentica di includerla nel ventaglio delle diagnosi differenziali.

Ci siamo già soffermati sulle caratteristiche dei diversi quadri clinici. In generale, nel bambino è ragionevole porre il sospetto di patologia tubercolare, e quindi avviare le indagini diagnostiche sopramenzionate, in caso di polmonite a lenta risoluzione o non responsiva ai trattamenti antibiotici tradizionali, linfadenite subacuta, meningite sierosa, eritema nodoso, osteomielite, spondilodiscite, pericardite, ematuria, peritonite non responsiva ai comuni antibiotici, così come di fronte a qualunque manifestazione inusuale o a un decorso inatteso di una patologia ascritta ad infezione batterica.

Attenzione particolare richiederà la provenienza da aree endemiche o la presenza di fattori di rischio per TB.

Non va infine dimenticato che spesso i sintomi sono aspecifici (soprattutto nei bambini piccoli) ed includono febbre (duratura), sudorazione notturna, perdita di peso o mancato accrescimento, inappetenza, astenia, malessere. In caso di localizzazione polmonare possono essere suggestivi la persistenza di tosse stizzosa, più raramente dolore toracico o emottisi.

Trattamento

I farmaci cardine del trattamento di qualunque forma di TB non farmaco-resistente sono isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo (Tabella 5). La durata della terapia varia generalmente da 6 a 9 mesi, anche se in alcuni casi sono necessari trattamenti più prolungati.[9]

La terapia specifica si articola in due fasi: una prima fase di attacco, della durata non inferiore a 2 mesi, con 3 o 4 farmaci, ed una fase di consolidamento, con 2 farmaci. La necessità di impiegare una combinazione di più farmaci è dettata dalle molteplici localizzazioni dei micobatteri (extracellulare, intracellulare, ambiente acido al centro dei granulomi) nonché dal rapido instaurarsi di resistenze farmacologiche in caso di monoterapia. La lunga durata deriva dal ritmo lento di replicazione del germe e dalla necessità di raggiungerlo anche se nascosto all'interno di granulomi.

In alcune forme particolari, ad es. linfadenite, meningite, pericardite e pleurite, è consigliata l'associazione di cortisonici (2 mg/Kg) per più settimane, poiché →

Tabella 5. Farmaci antitubercolari di prima linea e dosaggi pediatrici.

Farmaco	*Dose giornaliera in mg/kg*	*Dose massima giornaliera*
Isoniazide	10 (range 10 – 15)	300 mg
Rifampicina	15 (range 10 – 20)	600 mg
Pirazinamide	35 (range 30 – 40)	2000 mg
Etambutolo	20 (range 15 – 25)	1200 mg

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.139.141 Tue, 16 Apr 2024, 06:41:15

È opportuno che la terapia antitubercolare venga prescritta e monitorata da un centro specialistico con competenza pediatrica.

→ il danno tessutale è in parte sostenuto dalla reattività immunitaria.

Un attento monitoraggio di eventuali effetti collaterali dei farmaci è necessario in corso di terapia e richiede controlli periodici: tra i principali eventi avversi si segnalano epatotossicità (isoniazide, rifampicina, pirazinamide), disturbi visivi (etambutolo), neurite periferica, artralgie, interazioni farmacologiche (rifampicina). Alla luce delle caratteristiche della malattia in età evolutiva, dei possibili effetti collaterali della terapia e delle implicazioni individuali e sociali di una scarsa aderenza alla stessa, è opportuno che la terapia antitubercolare venga prescritta e monitorata da un centro specialistico con competenza pediatrica, indicazione ancora più necessaria nel caso di forme sostenute da germi resistenti a uno o più dei farmaci tradizionali.

Vaccino

L'acquisizione dell'immunità specifica conferisce una certa protezione, ma non la garantisce totalmente né la prevenzione dell'infezione né la sua progressione, come documentano i casi di nuova infezione o progressione della malattia in soggetti con TB latente. Esiste tuttavia un vaccino vivo attenuato (bacillo di *Calmette-Guérin*) che somministrato a neonati si è dimostrato in grado di ridurre, in paesi ad alta endemia, le forme gravi di TB che caratterizzano le prime epoche di vita. L'estendersi dell'epidemia anche nel nostro Paese potrebbe suggerire di introdurre anche da noi il vaccino neonatale. Questo può però innescare, con una certa frequenza, effetti collaterali significativi, specie linfoadeniti locali. Un bambino adottato e vaccinato per TB nel paese d'origine sviluppò a 2 anni una grave osteomielite al radio dx, per cui fu inviato agli ortopedici e da questi sottoposto a biopsia. Il reperto rivelò materiale necrotico non caratteristico con esame colturale standard negativo. Sottoposto a terapia antibiotica, dopo 10 giorni dalla sede della lesione originò una strana proliferazione gelatinosa da cui isolammo il bacillo di *Calmette-Guérin*!

Conclusioni

In sintesi, la TB rappresenta una patologia più che attuale, che va inserita tra le possibili diagnosi differenziali di molti quadri clinici. La diagnosi non è sempre agevole, soprattutto nei bambini. L'esecuzione e l'interpretazione dei test di screening richiedono una competenza mirata. Necessaria la profilassi farmacologica in bambini esposti con meno di 5 anni (o immunodepressi) durante il 'periodo finestra' oppure con TB latente. Il trattamento specifico, se effettuato correttamente e tempestivamente, conduce a guarigione con *restitutio ad integrum* nella maggior parte dei casi di TB polmonare e linfonodale. Non va però dimenticato che le forme disseminate, le localizzazioni al SNC e le forme sostenute da germi farmaco-resistenti possono avere un decorso grave, talora anche infausto ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Tubercolosi: rapporto epidemiologico annuale dello European Centre for Disease Prevention and Control. Consultabile su http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx
2. Tubercolosi. EpiCentro. A cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto Superiore di Sanità. Consultabile su www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/tubercolosi.asp
3. **Galli L, Lancella L, Tersigni C, *et al*.** Pediatric tuberculosis in Italian children: epidemiological and clinical data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. Int J Mol Sci 2016;17:17.
4. Tubercolosi. Yellow book 2016. Consultabile su wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/tuberculosis
5. **Marais BJ.** Tuberculosis in children. J Paediatr Child Health 2014;50:759-67.
6. **Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, *et al*.** Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35:1-18.
7. **Dunn JJ, Starke JR, Revell PA.** Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. J Clin Microbiol 2016;54:1434-41.
8. **Garazzino S, Galli L, Chiappini E, *et al*.** Performance of interferon-γ release assay for the diagnosis of active or latent tuberculosis in children in the first 2 years of age: a multicenter study of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. Pediatr Infect Dis J 2014;33:e226-31.
9. **Principi N, Galli L, Lancella L, *et al*.** Recommendations Concerning the first-linetreatment of children with tuberculosis. Paediatr Drugs 2016;18:13-23.