



Nuovo approccio alla tubercolosi in età pediatrica

Ilaria Brambilla, Giulia Masa, Luca Artusio, Patrizia Bulzomì, Letizia Lupo, Elisabetta De Sando, Alessandra Tolva, Gian Luigi Marseglia

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Abstract

Nuovo approccio alla tubercolosi in età pediatrica

Attualmente la tubercolosi costituisce una delle principali cause di mortalità e morbilità infantile in tutto il mondo, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Tuttavia, sebbene la tubercolosi infantile possa avere conseguenze significative per la salute dei piccoli pazienti e delle loro famiglie, essa esercita una modesta influenza sull'epidemiologia della malattia, poiché i bambini raramente trasmettono l'infezione. Ogni caso pediatrico deve, però, essere considerato un evento sentinella, in quanto indica, in modo indiretto, la presenza di malati bacilli feri potenzialmente infettanti.

La diagnosi accurata di infezione latente riduce il rischio di progressione verso il quadro di malattia conclamata: il nuovo test gamma-interferoni, più specifico e con maggior valore predittivo positivo per lo sviluppo di TBC rispetto all'intradermoreazione tubercolinica, si rivela promettente.

Inoltre, per migliorare il trattamento della malattia, è necessario considerare il problema sempre più rilevante della multi-resistenza, da parte di alcuni ceppi micobatterici, nei confronti dei farmaci antitubercolari.

A new approach for managing human tuberculosis in paediatric age

Tuberculosis is nowadays one of the main causes of mortality and morbidity in children mainly in developing Countries. Nevertheless, even if such disease may have serious health consequences on kids, they can only rarely be contagious. Each case in the pediatric population, yet, has to be considered as dangerous since it hides a potential existing *focus* of infection.

An accurate diagnosis of existing infection may reduce the risk of a progression towards the disease: the new interferon-gamma test, more specific and with a higher predictive values than the tests used in the recent past, may be very helpful.

Moreover, in order to improve the treatment of the disease, clinicians need to be aware of the important problem of multi-resistant mycobacteria.

Introduzione

La tubercolosi è una patologia dalle antiche origini, svelate dal riscontro di tracce di decadimento tubercolare sia in resti scheletrici di uomini preistorici, risalenti al 4000 ac, sia nella spina dorsale di mummie egizie del 3000-2400 ac.

Ancora oggi, essa rappresenta la più importante causa di morbidità e mortalità da singolo agente infettante: l'OMS ritiene che ogni anno si verifichino nel mondo 8 milioni di nuovi casi, con 3 milioni di morti, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, e si propone di arrestare e iniziare ad invertire l'incidenza della tubercolosi entro il 2015.

Epidemiologia

Nei paesi industrializzati, l'incidenza dell'infezione-malattia tubercolare si è progressivamente ridotta, a partire dagli Anni Trenta, in virtù del miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e con l'introduzione di nuovi farmaci antitubercolari di provata efficacia.

Attualmente, in Italia, la mortalità (numero di morti/anno di TBC per 100000 abitanti) è circa pari a 2/100000 e il tasso di morbosità è di 8-10/100000; il tasso di infezione medio nazionale (percentuale di positività alla reazione tubercolinica della popolazione) viene stimato ancora intorno al 3% all'età di 14 anni (il tasso considerato ottimale per il controllo della malattia dall'OMS è pari all'1%). Più in particolare, secondo recenti dati dell'Istituto Superiore di Sanità, il tasso di morbosità nella fascia 0-14anni è diminuito da 28.2/100000 nel 1970 a 15.1/100000 nel 1980, con una modesta ripresa a 25.9/100000 nel 1991. Nella fascia di età compresa tra 0 e 4 anni, il tasso di morbosità è aumentato, passando da circa 20 casi per milione alla fine degli anni '70 a 30 casi per milione all'inizio degli anni '90. Inoltre, la mortalità per meningite tubercolare si è drasticamente ridotta negli ultimi anni.

In Europa, nel 2007, vengono diagnosticati 55 casi ogni ora. Preoccupanti sono i numerosi casi di malattia, sostenuti da MT multi resistenti, che tendono ad emergere nelle aree dove i programmi di controllo della malattia sono mal gestiti. L'incidenza di tali ceppi multi resistenti è elevata: dei 27 paesi, che contano complessivamente l'86% dei casi stimati di MT multi resistente in tutto il mondo, 15 appartengono alla regione europea dell'OMS.

Quest'ultimo aspetto complica il trattamento della patologia, già difficoltosa dal punto di vista diagnostico, soprattutto in un paziente pediatrico. Lo sviluppo di tecniche di biologia molecolare ha comunque consentito un miglioramento notevole delle possibilità diagnostico-terapeutiche, in particolare per quanto attiene all'allestimento di un vaccino ricombinante.

Modalità di infezione e rapporti tra il sistema immunitario dell'ospite e il micobatterio tubercolare

Il *Mycobacterium Tuberculosis* colpisce principalmente il polmone, ma può interessare qualsiasi organo o tessuto, in particolare quelli ad alta tensione di ossigeno, come le epifisi ossee, le meningi e i reni. La trasmissione avviene generalmente per via inalatoria, attraverso le goccioline di *flugge* eliminate con tosse, sputo o starnutazione da parte di un soggetto, di norma adulto o anziano, con lesioni cavitari aperte; meno frequente è il contagio per via alimentare, cutanea o transplacentare.

La tubercolosi è una malattia a scarsa infettività (il bacillo di Koch non possiede esotossine ad azione lesiva diretta ed è un parassita intracellulare obbligato in grado di sopravvivere e moltiplicarsi all'interno dei macrofagi): il contagio si realizza, pertanto, solo in presenza di un contatto molto stretto e continuo e l'evoluzione delle lesioni conseguenti alla infezione tubercolare è strettamente condizionata dal tipo di risposta immunitaria organizzata dall'ospite contro il MT e dalla dimensioni della carica batterica.

Penetrati nell'apparato respiratorio, i microrganismi vengono a contatto con i recettori dell'immunità innata, i *Toll Like Receptors*, che attivano le cellule immunitarie delle alte vie aeree, nel tentativo di delimitare l'infezione prima che dia segno della sua vitalità. Tale prima linea di difesa può essere superata e, in prossimità delle fini diramazioni bronchiali, si innesca un secondo baluardo difensivo, costituito dai macrofagi alveolari residenti, che fagocitano rapidamente i bacilli tubercolari: l'infezione non si verifica, qualora la carica batterica sia modesta e l'attività battericida dei macrofagi non alterata. In caso contrario, alcuni MT possono sopravvivere e moltiplicarsi all'interno degli stessi macrofagi e distruggerli.

Tale crescita esponenziale prelude all'intervento dell'immunità acquisita, che, in un tempo medio di 3-10 settimane, previene la progressione dell'infezione nella gran parte degli individui.

Inizialmente, gli antigeni micobatterici processati sui macrofagi stimolano i linfociti T CD4+, che rilasciano linfocine, a loro volta promotrici dell'attivazione di altri macrofagi e altri linfociti T. Entrano così in gioco i linfociti T CD8+ citotossici, che distruggono i macrofagi non attivati, al cui interno i MT trovano un ambiente favorevole alla loro crescita.

L'espressione anatomo-patologica di questa cascata di eventi, documentata dalla positivizzazione della reazione cutanea alla tubercolina, è rappresentata dalla formazione del tubercolo, lesione granulomato-sa costituita da cellule epitelioidi (macrofagi) e cellule giganti multinucleate (cellule di Langherans) circondate da un vallo di fibroblasti e linfociti, che tende a delimitare la lesione. La parte centrale del tubercolo, in seguito a fenomeni locali di ipersensibilità ritardata, può andare incontro a necrosi, detta caseosa per l'aspetto macroscopico che ricorda il formaggio. Alcuni MT permangono intorno all'area di necrosi "ibernati vivi" e, qualora dovesse intervenire uno stato di depressione del sistema immunitario, questi micobatteri si riattivano e, con la collaborazione di neutrofili e linfociti, si formano le caverne. I malati con lesioni cavitare aperte rappresentano la principale sorgente di infezione, in quanto nelle caverne, comunicanti con l'esterno per via bronchiale e quindi ad elevata tensione di ossigeno, i bacilli sono in numero elevatissimo, date le condizioni metaboliche ideali ad una loro crescita ottimale.

I bambini non risultano di regola infettivi, perché solo occasionalmente presentano lesioni cavitare.

Nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche

Recenti dati, riportati dal Ministero della Salute, testimoniano il maggior rischio di evoluzione dell'infezione latente verso un quadro conclamato di malattia nel paziente pediatrico rispetto all'adulto: negli ultimi anni, infatti, il numero di casi di malattia nei bambini ha superato il numero dei casi degli adulti.

Inoltre, la percentuale di progressione delle lesioni latenti è inversamente proporzionale all'età del piccolo paziente e ciò sottolinea il ruolo predominante, nell'insorgenza della malattia, del sistema immunitario, ancora non pienamente competente nei primi anni di vita.

Oltre ad individuare e curare i malati, si rivela pertanto necessario, nel tentativo di impedire che l'infezione dia luogo alla malattia e che i soggetti infettati diffondano l'infezione, trattare da subito anche le primo-infezioni.

Tale terapia prevede la somministrazione giornaliera o bisettimanale, sotto diretto controllo dell'operatore sanitario, di Isoniazide per 6-9 mesi; in caso di resistenza all'isoniazide, è suggerito l'impiego di Rifampicina+Isoniazide; infine, in caso di doppia resistenza, si procede alle associazioni di Pirazinamide+Etambutolo o Pirazinamide+Ciprofloxacina.

Il rationale di un trattamento polichemioantibiotico risiede proprio nel tentativo di eliminare i ceppi di MT geneticamente resistenti, presenti in ogni popolazione micobatterica e che l'impiego di un singolo farmaco antitubercolare non riuscirebbe a distruggere. Inoltre, l'utilizzo di più farmaci risulta indicato in quanto l'eradicazione è complicata sia dal metabolismo molto lento dei micobatteri, sia dalla esistenza di tre popolazioni micobatteri che, con sede intracellulare, extracellulare e nelle aree di caseosi. La stragrande maggioranza dei casi di tubercolosi multi resistente è osservata in soggetti già sottoposti a uno o più trattamenti: si parla, in questo caso, di multi resistenza secondaria.

Tali fattori, non disgiunti dalla scarsa *compliance* del piccolo paziente, sovente non supportato da un adeguato contesto familiare, concorrono a determinare uno scarso successo terapeutico e impongono il ricorso a farmaci di seconda linea per lunghi periodi, con maggiori effetti collaterali: la soluzione ottimale sarebbe dunque quella di affidare la gestione del paziente a centri specializzati, a partire dallo stadio di infezione latente.

Anche dal punto di vista diagnostico, accanto alla raccolta dei dati clinico-anamnestici, all'esecuzione di esami strumentali (Rx/TC torace, broncoscopia) e di indagini laboratoristiche (Mantoux, microscopia, coltura per micobatterio tubercolare su aspirato gastrico o faringeo), sono disponibili strumenti

innovativi per la diagnosi di infezioni latenti, quali la PCR e il test gamma-interferoni. Il QuantiFERON, più specifico e con maggior valore predittivo positivo per lo sviluppo di TBC rispetto all'intradermoreazione tubercolinica, si propone di misurare la produzione di IFN γ da parte di linfociti e monociti del sangue periferico dopo stimolazione con antigeni micobatterici.

Conclusioni

I pazienti pediatrici costituiscono una popolazione ad alto rischio di contagio e di sviluppo della malattia tubercolare: essi devono pertanto costituire il principale target del trattamento preventivo di un'infezione tubercolare latente.

Non si tratta di una prevenzione su larga scala, ma di una misura da attuare in piccole comunità (famiglia, scuola, ambiente di lavoro), dove si sia scoperta una fonte di infezione, e consistente sia di una profilassi aspecifica, volta all'eliminazione dei focolai di contagio, attraverso il miglioramento delle condizioni igieniche di vita e di alimentazione, sia di una chemiopprofilassi, ovvero della somministrazione di farmaci antitubercolari in soggetti tubercolino-negativi che siano venuti a contatto stretto con malati bacilli feri.

Inoltre, alla luce dei crescenti flussi migratori, è importante che le future linee guida per le infezioni latenti di tubercolosi diano indicazioni sul trattamento di bambini provenienti da aree con un alto tasso di farmaco resistenza.

Bibliografia

1. Finell SME, Christenson JC, Downs SM. Latent Tuberculosis Infection in Children: A Call for Revised Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009; 123; 816-822.
2. Bergamini BM. Performance of Commercial Blood Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2009; 123; e419-e424.
3. Stephen SS. An evaluation of the completeness of reporting of childhood tuberculosis. *ERJ Express* 2009.
4. *Pediatria Essenziale*, 1997.
5. Bellamy R. Evidence of gene-environment interaction in development of tuberculosis. *Lancet* 2000; 355-588.
6. Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519): 1328-1334.
7. *Medico e Bambino*, 1999.
8. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174(7): 736-742.