

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Gennaio 2004

numero 1

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

La tubercolosi

G. Bartolozzi

Tuberculosis (first part)

Key words: Cell-mediated immunity, Extrapulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Progressive primary tuberculosis, Tuberculosis

In questi ultimi anni l'attenzione dei pediatri e dei medici degli adulti si è di nuovo concentrata sulla tubercolosi: nuovi dati sull'epidemiologia, nuove classificazioni cliniche, nuove prove diagnostiche, nuovi schemi terapeutici e nuove prospettive di profilassi. La comparsa di una pubblicazione omnicomprensiva sul *Lancet* (Frieden T.R., Sterling T.R., Munsiff S.S. et al., Tuberculosis, *Lancet* 2003, 362:887-99) offre l'occasione per rivedere tutti i vari aspetti della malattia.

Fra le cause di morte per malattie infettive, la tubercolosi occupa nel mondo il secondo posto (dopo l'infezione da HIV), uccidendo circa due milioni di persone ogni anno, di cui la maggior parte nei Paesi in via di sviluppo. Negli ultimi 10 anni la tubercolosi è aumentata in Africa, come conseguenza della diffusione dell'infezione da HIV e nell'ex-Unione Sovietica, sia per il cambiamento socio-economico che per il declino del sistema sanitario.

EPIDEMIOLOGIA

Viene calcolato che ogni anno vi siano da 8 a 9 milioni di nuovi casi, di cui solo la metà ufficialmente notificati. Da 3 a 4 milioni di questi hanno l'escreato positivo per il *Mycobacterium tuberculosis*, perché affetti dalla forma diffusiva della malattia. La maggior parte dei casi avviene nell'Africa sub-sahariana (290 nuovi casi/anno su 100.000 abitanti), in India, in Cina, in Indonesia, nel Bangladesh e nel Pakistan (vedi figura 1).

Il numero dei casi rimane stabile o diminuisce lentamente nell'Europa occidentale e centrale, nel Nord, nel Sud America e nel Medio Oriente. In Italia nel 1998 il numero dei morti per tubercolosi polmonare è sceso a 435, la cifra più bassa riscontrata nel secolo ventesimo; va considerato che l'80% di questi aveva più di 70 anni, cioè si trattava di una tubercolosi vecchia di decenni, che solo tardivamente era evoluta in senso sfavorevole. I morti per una forma extrapulmonare di tubercolosi hanno variato fra il 9 e il 13% del totale (tubercolosi polmonare + tubercolosi extrapulmonare), a seconda degli anni.

FISIOPATOLOGIA

La tubercolosi diffonde attraverso le goccioline di 1-5 μm di diametro, contenenti il *Mycobacterium tuberculosis*. Per il loro piccolo volume le particelle possono rimanere sospese nell'aria da pochi minuti a qualche ora dopo che siano state emesse con la tosse, con lo starnuto, con il parlare o con il cantare. Una volta che siano state inalate le goccioline raggiungono gli alveoli nella parte distale delle vie aeree. Il *Mycobacterium tuberculosis* viene fagocitato dai macrofagi alveolari, dopodiché inizia la cascata degli eventi che può portare: a) al contenimento dell'infezione fino alla guarigione o b) alla progressione verso la malattia attiva (**tubercolosi primaria progressiva**).

Sebbene il rischio dello sviluppo di una malattia attiva vari molto da un soggetto all'altro, a seconda dell'agente infettivo, dell'età e dell'immunità, viene calcolato che complessivamente il rischio di malattia in un piccolo bambino, infettato di recente, sia del 10%, con la metà di questo rischio nei due anni successivi all'inizio dell'infezione. Dopo che sia stato fagocitato dai macrofagi alveolari, il *Mycobacterium tuberculosis* si moltiplica lentamente, ma continuamente e diffonde attraverso i linfatici ai linfonodi ilari. Nella maggior parte dei soggetti infettati si sviluppa entro 2-8 settimane l'immunità cellulo-mediata (ritardata). I linfociti T attivati e i macrofagi formano il granuloma che limita l'ulteriore moltiplicazione e la diffusione del *Mycobacterium tuberculosis*. Il micobatterio si trova al centro del granuloma necrotico, che ha l'aspetto caseificante, ma non è usualmente vivo. A meno che non ci sia un'insufficienza successiva nell'immunità cellulo-mediata, l'infezione in generale rimane contenuta e la malattia attiva non si sviluppa mai più. Lo sviluppo dell'immunità cellulo-mediata si associa allo sviluppo della positivizzazione della prova intradermica alla tubercolina. A livello cellulare il processo immune efficace dell'ospite segue questo schema:

i macrofagi alveolari, infettati dal *Mycobacterium tuberculosis*, interagiscono con i linfociti T attraverso molte importanti citochine.

- il macrofago infettato libera le interleuchina 12 e 18, che stimolano i linfociti T (essenzialmente i linfociti T CD4 positivi). Esse stimolano la fagocitosi del *Mycobacterium tuberculosis* da parte del macrofago.
- l'interferon γ non stimola direttamente l'uccisione del *Mycobacterium tuberculosis* da parte del macrofago, anche perché il micobatterio inibisce le risposte trascrizionali delle citochine. L'interferon γ d'altra parte rappresenta un elemento cruciale nel controllo dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, perché stimola i macrofagi a liberare tumor necrosis factor α , importante per la formazione del granuloma e per il controllo dell'estensione dell'infezione.

- la risposta del linfocita T è antigene-specifica ed è influenzata dal complesso maggiore di istocompatibilità (HLA). Sebbene la maggior parte degli antigeni siano stati identificati, nessuno ancora risulta capace di conferire l'immunità protettiva e quindi essi non sono utilizzabili per preparare un vaccino.

Quando il processo immune dell'ospite non può limitare la moltiplicazione del *Mycobacterium tuberculosis*, insorge la malattia attiva. Questo tipo di sviluppo è molto comune nei bambini in età inferiore ai 5 anni e negli adulti che siano affetti da immunosoppressione, come avviene nell'AIDS. Questa malattia progressiva primaria può manifestarsi nella maggior parte degli organi e dei sistemi, ma avviene più spesso nel parenchima polmonare della parte media o inferiore, nei linfonodi ilari o nelle lesioni generalizzate, dovute alla diffusione ematogena. Come si sa il *Mycobacterium tuberculosis* raggiunge il torrente circolatorio attraverso il dotto toracico. Sebbene inizialmente l'efficace risposta immune del soggetto possa contenere l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, molti fattori possono successivamente intervenire per sviluppare una malattia attiva in seguito alla riattivazione di un vecchio focolaio. L'infezione da HIV rappresenta il maggiore singolo fattore di rischio per la progressione della malattia attiva dell'adulto. Altre situazioni mediche che possono compromettere il sistema immune e predisporre lo sviluppo della malattia attiva sono rappresentate dal diabete mellito, dall'insufficienza renale, dalla comparsa di una malattia maligna, da un'intensa terapia corticosteroidica, dalla chemioterapia e dalla deficienza della vitamina A e D. Sono ritenuti fattori di rischio anche i difetti nella produzione dell'interferon γ o del tumor necrosis factor α come anche dei recettori dell'interferon γ e dell'interleuchina 12.

Predisposizione genetica

Sulla base di molte ricerche è stato osservato che alcuni pazienti hanno una predisposizione genetica alla tubercolosi: le prime ricerche riguardano gemelli mono e dizigoti che dimostrano in alcune coppie una facilità ad ammalarsi di tubercolosi. Studi di popolazione hanno dimostrato un'associazione fra tubercolosi e alcuni alleli HLA, come anche un polimorfismo nei geni della proteina macrofagica associata alla resistenza naturale (NRAMP1), ai recettori della vitamina D e dell'interleuchina 1. La deficienza di vitamina D sia mono che diidrossilata può rappresentare un fattore favorente la diffusione della tubercolosi nell'organismo, perché la vitamina D aiuta i fagociti mononucleati a impedire la crescita intracellulare del *Mycobacterium tuberculosis*. Fra gli asiatici di origine Gujarati, che vivono ad Harrow nel Regno Unito, la tubercolosi ha un'incidenza particolarmente elevata (809 casi su 100.000 abitanti): lo studio di questi pazienti ha messo in evidenza che fra questi non solo il livello di vitamina D è basso, ma che essi hanno un polimorfismo del gene VDR, che determina una scarsa affinità dei recettori della vitamina D per il colecalciferolo (Wilkinson JR, Lancet 2000, 355:618-21; Pagina gialla, Medico e Bambino, marzo 2000).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La più comune manifestazione clinica della tubercolosi è quella polmonare. La tubercolosi extrapolmonare rappresenta nel mondo circa il 20% della malattia nei soggetti HIV-negativi, ma è più comune nei pazienti sieropositivi. Nei bambini e nelle donne sieronegative è particolarmente frequente la tubercolosi extrapolmonare, soprattutto quella a carico del tessuto linfatico. Si parla di disseminazione tubercolare quando vi sia un interessamento simultaneo di molto organi, come risultato di una malattia primitiva progressiva o di una riattivazione di focolai latenti. Le manifestazioni cliniche dell'interessamento polmonare sono la miliare polmonare e l'infiltrato polmonare. Anche nei casi in cui non vi sia ritardo di diagnosi e nei quali il trattamento sia tempestivo la letalità rimane alta. La tubercolosi pleurica, una volta così frequente, si ritrova oggi abbastanza di rado: essa può derivare o da un'infezione del *Mycobacterium tuberculosis*, primaria, progressiva o dalla riattivazione di un'infezione latente. A differenza di altre localizzazioni tubercolari, la malattia pleurica probabilmente rappresenta un aumento della risposta immune, piuttosto che una diminuzione. Infatti il versamento pleurico sierofibrinoso guarisce senza trattamento nel 90% dei casi. Va ricordato tuttavia che, se non trattati, i due-terzi dei pazienti presentano successivamente ricadute con localizzazioni tubercolari in altre sedi. La più grave delle manifestazioni cliniche della tubercolosi è quella a carico del sistema nervoso centrale. Questa localizzazione include sia l'infiammazione delle meningi che lesioni occupanti spazio come i tubercolomi del cervello (focolai di Rich e McDermott). I bambini al di sotto dei 5 anni di età e i soggetti HIV-positivi sono ad aumentato rischio di meningite tubercolare, che può presentarsi come una malattia cronica con cefalea, febbre e alterazioni dello stato mentale. Le manifestazioni neurologiche includono le paralisi dei nervi cranici, i deficit motori e sensoriali, i deficit cerebellari, secondo le localizzazioni dei tubercolomi. Senza chemioterapia la meningite è mortale in quasi tutti i casi, per cui una pronta identificazione e un altrettanto tempestivo trattamento sono essenziali per il paziente. La tubercolosi può colpire anche le ossa e le articolazioni: la colonna è la più comune struttura ossea interessata (malattia di Pott), a livello toracico. La tubercolosi genito-urinaria (incluso l'interessamento del rene e delle vie genitali maschili e femminili) è rara ed è difficile da distinguere dalle altre infezioni delle vie genito-urinarie. Nell'uomo sono relativamente frequenti le epididimiti e le orchiti. L'analisi delle urine può mettere in evidenza la presenza di globuli rossi e bianchi in numero aumentato: la piuria è sterile e quindi la cultura dalle urine è negativa. Nelle donne la tubercolosi genito-urinaria è un'importante causa d'infertilità. La letalità è alta nonostante la chemioterapia e può essere dovuta a un ritardo nella diagnosi o ad altre condizioni mediche sottostanti, comunemente presenti.

DIAGNOSI DI MALATTIA ATTIVA

I criteri per la diagnosi di tubercolosi attiva possono essere diversi da un caso all'altro. I pazienti con tosse persistente

(della durata di più di 2 settimane) debbono essere sospettati di tubercolosi. Altri sintomi frequenti sono la febbre, i sudori notturni, la perdita di peso, la dispnea, l'emottisi e il dolore toracico. Per i bambini è anche importante sapere se essi siano stati in contatto con un soggetto con tubercolosi o con prove sicure di tubercolosi (per esempio intradermo-reazione alla tubercolina positiva). Le prove per la diagnosi di tubercolosi variano come sensibilità, specificità, rapidità e costo. Anche se vi sono delle prove moderne, viene sempre richiesta la coltura per la diagnosi definitiva e per stabilire la sensibilità del micobatterio. L'esame dell'escreato (o nel bambino il lavaggio gastrico, al mattino, a digiuno) è la prova meno costosa. Sebbene lo striscio sia positivo solo nel 50-80% dei soggetti con tubercolosi polmonare, confermata dalle colture, i pazienti che risultino positivi sono più infettivi dei casi negativi allo striscio e hanno una maggiore percentuale di forme gravi, fino alla morte. D'altra parte i pazienti con striscio negativo sono responsabili del 15-20% delle trasmissioni del *Mycobacterium tuberculosis*, conoscenza questa di estrema importanza per noi pediatri e quasi sempre ignorata dai tisiologi degli adulti. La concentrazione del campione può rendere più sensibile l'esame, per cui queste metodiche vengono usate routinariamente dai laboratori. Per quanto riguarda la coltura, mentre per la crescita su terreni solidi sono necessarie 6 settimane o più, nei terreni liquidi la crescita avviene generalmente entro 7-21 giorni. In linea di massima quando si esegue una coltura vengono usati sia i terreni solidi che liquidi. I reperti radiografici che suggeriscono una tubercolosi sono rappresentati da infiltrati, infiltrati con cavità, adenopatie ilari e paratracheali. Circa il 15-20% degli adulti con tubercolosi, sulla base dei reperti clinici, radiografici e istopatologici, come anche della risposta al trattamento antitubercolare, hanno le colture dall'escreato negative. Fra i bambini la percentuale di colture negative è ancora più alta. Ma si possono avere anche colture falsamente positive (circa il 2,9%). I risultati falsamente positivi possono essere dovuti a contaminazione in laboratorio, a contaminazione dei campioni clinici, a errori di lettura; essi sono più comuni quando si adoperino terreni liquidi di coltura. Quando la coltura risulti positiva sono essenziali le prove di sensibilità del *Mycobacterium tuberculosis*. Le prove di sensibilità vanno ripetute quando le colture rimangano positive dopo 3 mesi di trattamento o divengano positive quando prima erano negative. Un'altra prova è rappresentata dall'amplificazione dell'acido nucleico direttamente sui campioni clinici. La prova è più realistica quando eseguita sull'escreto positivo di soggetti non precedentemente trattati. In questi campioni la sensibilità e la specificità della prova è rispettivamente del 95 e del 98%. Nei campioni negativi la sensibilità è del 48-53%, ma la specificità è ancora del 95%. Il largo uso dell'applicazione della prova di amplificazione è limitato dall'alto costo. D'altra parte le prove di amplificazione non rimpiazzano gli esami dell'escreato (che ci aiutano a stabilire l'infettività) o le colture (che ci aiutano a stabilire la sensibilità). La prova di amplificazione rimane ancora positiva dopo un trattamento efficace (per la presenza di residui di materiale genetico) per cui essa non può essere utile nelle persone con malattia precedente o per monitorare la risposta alla terapia. Metodi di ricerca delle "impronte digitali" del DNA possono essere

utili per identificare una contaminazione di laboratorio e per chiarire l'epidemiologia della tubercolosi.